

Family list

33 family members for:

JP5097802

Derived from 25 applications.

- 1 INDOLDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTELINDOLDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL**
Publication info: AT111078T T - 1994-09-15
- 2 New indole derivatives, preparation processes and medicinal products containing them**
Publication info: AU658609 B2 - 1995-04-27
- 3 NEW INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: AU1309492 A - 1992-10-01
- 4 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: CA2063170 A1 - 1992-09-27
- 5 NOVEL INDOLE DERIVATIVE, PROCESS OF ITS PREPARATION AND A PHARMACEUTICAL COMPRISING THEREOF**
Publication info: CS9200895 A3 - 1992-10-14
- 6 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: DE69200378D D1 - 1994-10-13
- 7 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: DE69200378T T2 - 1995-03-09
- 8 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: DK506532T T3 - 1995-02-20
- 9 Indole derivatives, process for their preparation and medicaments containing them**
Publication info: EP0506532 A1 - 1992-09-30
EP0506532 B1 - 1994-09-07
- 10 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: ES2064149T T3 - 1995-01-16
- 11 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: FR2674522 A1 - 1992-10-02
FR2674522 B1 - 1993-07-16
- 12 PROCESS FOR PRODUCING OF INDOLE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING THEM**
Publication info: HU65489 A2 - 1994-06-28
HU9200997D D0 - 1992-05-28
- 13 New indole derivatives, preparation processes, and medicinal products containing them**
Publication info: IE65366 B1 - 1995-10-18
IE920937 A1 - 1992-10-07
- 14 Indole derivatives their preparation and pharmaceutical compositions containing them**
Publication info: IL101248 A - 1996-12-05
IL101248D D0 - 1992-11-15
- 15 INDOL DERIVATIVE, PREPARATION THEREOF, AND MEDICINAL PRODUCT CONTAINING SAME**
Publication info: JP5097802 A - 1993-04-20
- 16 NEW INDOLE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND MEDICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM**
Publication info: KR9507753 B1 - 1995-07-14
- 17 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**

Publication info: MA22474 A1 - 1992-10-01

18 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM

Publication info: MX9201365 A1 - 1992-10-01

19 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM

Publication info: NO178260B B - 1995-11-13

NO178260C C - 1996-02-21

NO921141 A - 1992-09-28

NO921141D D0 - 1992-03-24

20 INDOLE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND INTERMEDIATES THEREFOR

Publication info: NZ242078 A - 1994-10-26

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

Family list

33 family members for:

JP5097802

Derived from 25 applications.

- 21 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: **OA9573 A** - 1993-01-31
- 22 INDOLE DERIVATIVES, METHODS OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**
Publication info: **RU2074179 C1** - 1997-02-27
- 23 INDOLE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM**
Publication info: **SI9210305 A** - 1996-02-29
- 24 INDOLE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESSES AND MEDICINAL PRODUCTS CONTAINING THEM**
Publication info: **US5219859 A** - 1993-06-15
- 25 New indole derivatives, preparation processes and medicinal products containing them**
Publication info: **ZA9202163 A** - 1993-09-27

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-97802

(43) 公開日 平成5年(1993)4月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/14		9283-4C		
A 6 1 K 31/40	A D N			
	A D P	7252-4C		
31/44	A B X			
C 0 7 D 209/08		9283-4C		

審査請求 有 請求項の数15(全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-67252

(22) 出願日 平成4年(1992)3月25日

(31) 優先権主張番号 9 1 0 3 6 1 8

(32) 優先日 1991年3月26日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 592062460

リファ, リヨンネーズ アンデュストリエ
ル ファルマシユーテイク
フランス国, 69008 リヨン, リユ サン
ーロマン, 34

(72) 発明者 デイディエール フェスタ

フランス国, 69130 エキュール, シヤリ
エール プランシエ, パン 5

(72) 発明者 デニス デスクール

フランス国, 69100 ビルウルバンヌ, リ
ユ アナトール フランス, 65

(74) 代理人 弁理士 青木 朗 (外3名)

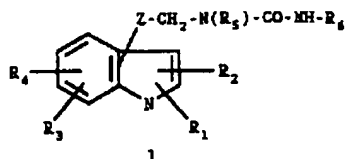
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体、その調製方法及びそれを含む医薬生成物

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 高脂血症及びアテローム硬化症の処理のため
の新規インドール誘導体に関する。

【構成】 下記一般式1:

一、チアー又はアザポリメチレン鎖を形成する) で表わ
される2価基を表わす) で表わされるインドール誘導体
に関する。

〔式中、 R_1 及び R_2 はH、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、(ジ)アルキルアミノアルキル、ベンジル、ピリジルメチル又はフェニル; R_3 及び R_4 はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、 CF_3 、 NO_2 、(ジ)アルキルアミノ、ベンジル又はフェニル; R_5 はH、アルキル、シクロアルキル、(置換)ベンジル; R_6 はアルキル、フェニル又は複素環式基を表わし;そしてZは式 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(R_7, R_8)-$ (ここで $n=0\sim 2$ 、 R_7 及び R_8 はH、アルキル等を表わし、適切な場合一緒にポリメチレン又はオキサ

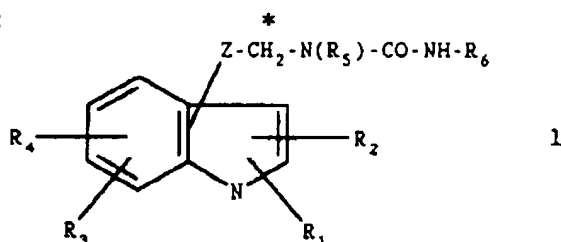
1

2

【特許請求の範囲】

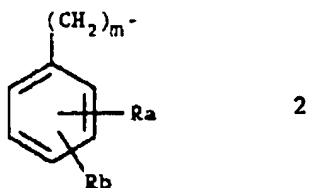
【請求項1】 下記一般式1：

*【化1】



〔式中、インドール環システムの1-、2-又は3-位置に位置するR₁及びR₂は独立して、水素原子、1~12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3~5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、又はC₃-C₆アルケニル、C₃-C₆シクロアルキル、N-(C₁-C₆アルキル)アミノ(C₁-C₆アルキル)又はN、N-ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ(C₁-C₆アルキル)基を表わし、又は置換基R₁又はR₂の1つは、インドール環システムの窒素原子が基R₁、R₂又は-Z-CH₂-N(R₅)-CONHR₆のいずれかにより置換されない場合、それは水素原子により置換される理解に基づいて、2-ピリジル(又は3-又は4-ピリジル)メチル基及び他の水素原子を表わし；インドール環システムの4-、5-、6-又は7-位置に位置するR₃及びR₄は独立して、水素又はハロゲン原子又はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ又はC₁-C₆アルキルチオ基を表わし、又は置換基R₃又はR₄の1つは、水素原子及び他の置換基トリフルオロメチル、ニトロ、N-アルキルアミノ又はN、N-ジアルキルアミノ基を表わし；又は置換基R₁、R₂、R₃又はR₄のうち3種が上記の通りであり、そして4番目が下記一般式2；

【化2】



〔式中、mは0、1又は2の値を取り、そして置換基R₃及びR₄は独立して、水素又はハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表わす〕で表わされる基を表わし；R₅は、水素原子、1~12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3~5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、C₃-C₆シクロアルキル基又は一般式2(式中、mは1を有し、そしてR₃及びR₄は上記の通りである)で表わされる基を表わし；R₆はC₁-C₆アルキル基又は下記一般式3；

【化3】

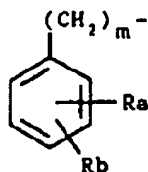
〔式中、R₇、R₈及びR₉は独立して、水素又はハロゲン原子、又はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ又はC₁-C₆アルキルチオ基を表わし、又は置換基R₇、R₈及びR₉のうち2種は、上記の通りであり、そして3番目がトリフルオロメチル基を表わす〕で表わされる基を表わし；R₆はまた、1-又は2-ナフチル基、又は1又は2個のヘテロ原子を含み、場合によっては、ベンゼン環により融合され、そして適切な場合、1~3個のハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基又はC₁-C₆アルコキシ基により置換された5-又は6-員の複素環式基を表わし；インドール環システムの1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-位置に結合され得るZは、式-CH=CH-C(R₇R₈)-又は-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p- (ここでn及びpは、それらの合計(n+p)が2以上でない条件に基づいて、0、1及び2の値を取ることができる2種の整数を表わす)で表わされる2価の基を表わし；R₇及びR₈は独立して、水素原子、1~12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3~5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆シクロアルキル、N-(C₁-C₆アルキル)アミノ、N、N-ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、N-(C₁-C₆アルキル)アミノ(C₁-C₆アルキル)又はN、N-ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ(C₁-C₆アルキル)基又は式2(式中、mは0又は1の値を取り、そしてR₃及びR₄は上記の通りである)で表わされる基を表わし；R₇及びR₈はまた一緒になって、ポリメチレン鎖-(CH₂)_q- (式中、qは3~8の値を取り、そして適切には、qが5以下でない場合、二重結合を含むことができる)を形成することができ；R₇及びR₈はまた一緒になって、基：-CH₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-N(R₉)-(CH

3

2) : -, 又は $-(CH_2)_2-N(R_6)-(CH_2)_2-$ を形成することができ; R_5 , R_7 及び R_8 はまた、それらが C_1-C_6 シクロアルキル基を表わす場合、二重結合を含むことができ; そして R_9 は C_1-C_6 アルキル基を表わす] で表わされるインドール誘導体。

【請求項2】 前記置換基 R_3 及び R_4 が水素又はハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル、 $N-(C_1-C_6$ アルキル) アミノ、 N 、 N -ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ又は C_1-C_6 アルコキシ基を表わし、 R_5 が水素原子、線状 C_1-C_{12} アルキル基又は下記一般式2:

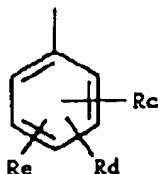
【化4】



2

【式中、 m は1であり、そして置換基 R_3 及び R_4 は独立して、水素又はハロゲン原子又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ又は C_1-C_6 アルキルチオ基を表わす] で表わされる基を表わし、そして R_5 が下記一般式3:

【化5】



3

【式中、 R_3 , R_4 及び R_5 は独立して、水素又はハロゲン原子、又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ又は C_1-C_6 アルキルチオ基を表わし、又は置換基 R_3 , R_4 及び R_5 のうち2種は上記の通りであり、そして3番目がチオフルオロメチル基である] で表わされる基を表わす請求項1記載の化合物。

【請求項3】 下記化合物: $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[1-(メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^1-[1-(1-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[3-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]プロピル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]エチル]$ ウレア、 $N^1-ベンジル-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^1-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^1-フェ$

ニルウレア、 $N^1-[2-(3-インドリル)エチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N^2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[3-メチル-2-(1-メチル-3-インドリル)ブチル]$ ウレア、 $N^1-tert-ブチル-N^2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-(1-メチル-3-インドリル)プロピル]$ ウレア、 $N^1-[1-(1-ベンジル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-[1-(1-エチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-(1-メチル-3-インドリル)ブチル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[1-(1, 5-ジメチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロヘキシルメチル]$ ウレア、 $N^1-[2-エチル-2-(1-メチル-3-インドリル)-2-ブチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-メチル-2-(1-メチル-3-インドリル)プロピル]$ ウレア、 $N^1-[1-(1-イソプロピル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-[1-(1-アリル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-(1-メチル-3-インドリル)-2-フェニルエチル]$ ウレア、 $N^1-[2-アリル-2-(1-メチル-3-インドリル)-4-ペンチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[1-(1-フェニル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロブチルメチル]$ ウレア、 $N^1-[2-ブチル-2-(1-メチル-3-インドリル)ヘキシル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N^2-[2-(1-メチル-3-インドリル)-4-ペンテニル]$ ウレア、 $N^1-[1-(1-ヘブチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 $N^1-[1-(1-ブチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル]-N^2-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)$ ウレア、 N^1-

5

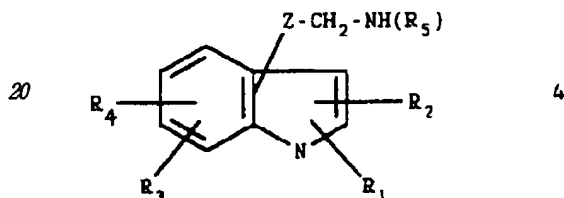
(2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [2-(1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [2-(1-メチル-3-インドリル) ノニル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [4, 4-ジメチル-2-(1-メチル-3-インドリル) ベンチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [2-(1-メチル-3-インドリル) -3-フェニルプロピル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジクロロフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロヘプチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) テトラヒドロ-4-ピラニルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジエチルフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-(2-ジメチルアミノエチル) -3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - [1-(1-(4-フルオロベンジル) -3-インドリル) -シクロベンチルメチル] -N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア、N¹ - (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (4, 6-ジメトキシ-5-ピリミジニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(5-メトキシ-1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [4-ジメチルアミノ-2-(1-メチル-3-インドリル) ブチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [5-メチル-2-(1-メチル-3-インドリル) -4-ヘキセニル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-(3-ピリジルメチル) -3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - ベンジル-N¹ - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] -N² - (2, 6-ジメチルフェニル) ウレア、N¹ - ベンジル-N² - (2, 6-ジクロロフェニル) -N¹ - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - ベンジル-N² - (2, 4-ジフルオロフェニル) -N¹ - [1-(1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N¹ - メチル-N¹ - [1-(1-メチル-3-

6

インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1, 2-ジメチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1-メチル-2-フェニル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [1-(1, 3-ジメチル-2-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア、(-) -N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [2-(1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア、(+) -N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N² - [2-(1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレアから選択される請求項1記載の化合物。

【請求項4】 請求項1記載の一般式1の化合物の調製方法であって、下記一般式4:

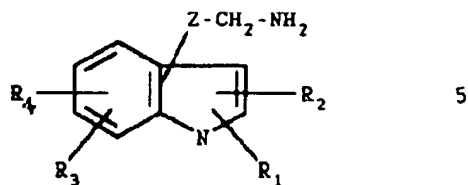
【化6】



【式中、R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 及びZは前記の通りである】で表わされる化合物とホスゲン及びアミンR₆NH₂又はイソシアネートR₆NCO、又はトリクロロアセトアミドCcl₃-CO-NHR₆【式中、R₆は前記の通りである】とを反応せしめることを含んで成る方法。

【請求項5】 下記一般式5:

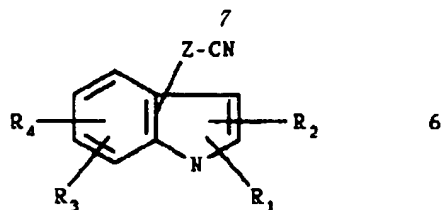
【化7】



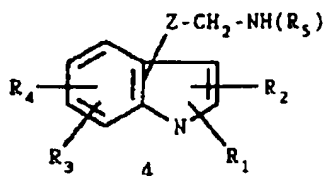
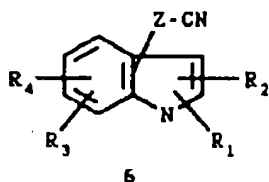
【式中、R₁, R₂, R₃, R₄ 及びZは前記の通りである】で表わされる化合物とハロゲン化された化合物R₅-X又はアルデヒドR₁₀-CHO又は酸塩化物R₁₀-COCl又は酸無水物(R₁₀CO)₂O【式中、R₅及びR₁₀は上記の通りである】とを反応せしめ、続いて一般式4の化合物を得るために、形成されたイミン又はアミドを還元することを含んで成る請求項4記載の方法。

【請求項6】 下記一般式6:

【化8】



*

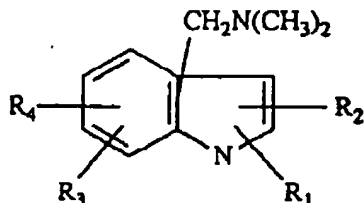


〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び Z は前記の通りである〕で表わされる、請求項1記載の一般式1の化合物の調製のための中間化合物。

【請求項8】 一般式6〔式中、 Z は式 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(R_7, R_8)-(CH_2)_p-$ (ここで $n=p=0$ であり、そして R_7 及び R_8 は請求項1で定義された通りである) の二価基を表わす〕で表わされる化合物の調製方法であって：

a) 下記一般式7：

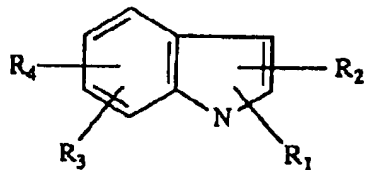
〔化10〕



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記の通りである〕で表わされるN、N-ジメチルアミノメチルインドールをメチルインドールによりアルキル化し、そして次に得られた生成物をKCN又はNaCNにより処理し、又は

b) 下記一般式8：

〔化11〕



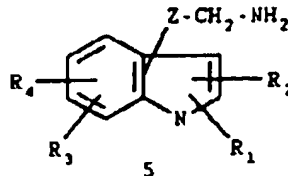
〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は前記の通りである〕で表わされる化合物をクロロアセトニトリルによりN-アルキル化し、そして次に、適切な場合、段階a)又はb)で得られた化合物のモノ-又はジ-C-アルキ

8

*〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び Z は前記の通りである〕で表わされるニトリルを還元し、一般式5の化合物を得ることを含んで成る請求項5記載の方法。

【請求項7】 下記一般式4、5及び6：

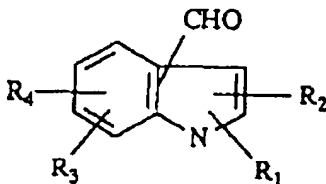
〔化9〕



ル化をハリドにより行なうことを含んで成る方法。

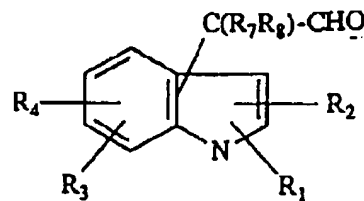
【請求項9】 一般式6〔式中、 Z は、式 $-CH=CH-C(R_7, R_8)-$ 又は $-C(R_7, R_8)-CH=CH-$ (ここで R_7 及び R_8 は請求項1で定義された通りである) の二価基を表わす〕で表わされる化合物の調製方法であって：下記一般式11：

〔化12〕



又は下記一般式14：

〔化13〕



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は請求項1に定義される通りである〕で表わされる化合物と、それぞれ、ホスホネート又はシアノアルキレントリフェニルホスホランとを反応せしめることを含んで成る方法。

【請求項10】 一般式6〔式中、 Z は、式 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(R_7, R_8)-(CH_2)_p-$ (ここで R_7 及び R_8 は請求項1で定義された通りであり、そして $n=0$ 及び $p=1$ 又は $p=0$ 及び $n=1$ のいずれかであり) の二価基を表わす〕で表わされる化合物の調製方法であって、請求項9に定義されるような式11又は式14の化合物を還元剤により還元し、それにより得られた生成物を、塩化チオニルの作用によりその対応する塩化物に

転換し、そして次に、前記クロリドを塩基の存在下でニトリルと反応せしめることを含んで成る方法。

【請求項11】 少なくとも1種の請求項1記載の式1の化合物の有効量及び医薬的に許容できる賦形剤を含んで成る医薬組成物。

【請求項12】 個々の投与単位が活性成分10～500mg及び医薬的に許容できる賦形剤を含むような投与単位の形で存在し、そして特に低脂血症、抗アテローム性及び抗糖尿病性活性を有する請求項1記載の組成物。

【請求項13】 高血糖症の処理に向けられる医薬生成物の調製のためへの請求項1記載の化合物の使用。

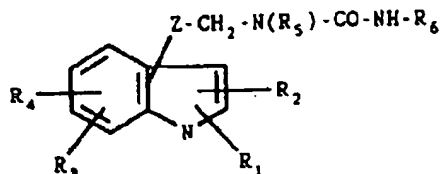
【請求項14】 高脂血症の処理に向けられる医薬生成物の調製のためへの請求項1記載の化合物の使用。

【請求項15】 アテローム症の処理に向けられる医薬生成物の調製のためへの請求項1記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、新規インドール誘導体、それらの化合物の調製方法、特に高脂血症及びアテローム硬化症の処理への治療剤としてのそれらの使用に関する。

【0002】血管における脂質付着物、特にコレステロール付着物は、アテロームプラークの形成源であることが知られており、これは多くの心血管病の原因であり；より詳しくは、アテロームは、血管壁における脂質、特*



1

【式中、インドール環システムの1-、2-又は3-位置に位置するR₁及びR₂は独立して、水素原子、1～12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3～5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、又はアルケニル、シクロアルキル、N-アルキルアミノアルキル又はN、N-ジアルキルアミノアルキル基を表わし、又は置換基R₁又はR₂の1つは、インドール環システムの窒素原子が基R₁、R₂又は-Z-CH₂-N(R₅)-CONHR₆のいずれかにより置換されない場合、それは水素原子により置換される理解に基づいて、2-ピリジル（又は3-又は4-ピリジル）メチル基及び他の水素原子を表わし；インドール環システムの4-、5-、6-又は7-位置に位置するR₃及びR₄は独立して、水素又はハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表わし、又は置換基R₃又はR₄の1つは、水素原子及び他の置換基トリフルオロメチル、ニトロ、N-アルキルアミノ又はN、N-ジアルキルアミノ基を表わし；又は置換基R₁、R₂、R₃又はR₄のうち3種が上記の通りであり、そして4番目が下記一般式2：

【化15】

50

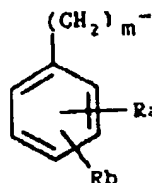
*にコレステロールエステルの過剰蓄積により特徴づけられるアテローム硬化症の形であり；酵素アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）がコレステロールのエステル化を担当し、そして相互関係がこの酵素の活性の上昇と血管壁におけるコレステロールエステルの蓄積との間に示されることが最近見出されており；食用コレステロールは遊離形で吸収され、そして次に小腸のACATによりエステル化され、そしてVLDL及び／又は乳び脂粒の形で血液循環中に開放されることも知られている。

【0003】ACATを阻害し、そして食用及び胆汁コレステロールの小腸吸収を妨げ、そして血管壁の壁におけるコレステロールエステルの付着を妨げることができる生成物を開発することに努力がなされて来た。

【0004】ACATインヒビターのためのこの研究は、新規種類のインドール誘導体の調製、及びこれらの生成物が種々の動物種に対する高い抗高脂血症効果と組合して血管ACATに対する可能性ある阻害活性を意外にも示すことの発見を導びいた。本発明の化合物のこれらの性質は、特に高脂血症及びアテローム硬化症の処置のために特に有用である。

【0005】本発明は、特に下記一般式1：

【化14】

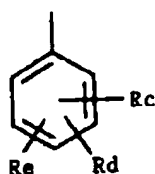


2

（式中、mは0、1又は2の値を取り、そして置換基R₁及びR₂は独立して、水素又はハロゲン原子又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表わす）で表わされる基を表わし；R₃は、水素原子、1～12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3～5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、シクロアルキル基又は一般式2（式中、mは1を有し、そしてR₃及びR₄は上記の通りである）で表わされる基を表わし；R₅はアルキル基又は下記一般式3：

【化16】

11



3

(式中、 R_c 、 R_d 及び R_e は独立して、水素又はハロゲン原子、又はアルキル、アルコキシ又はアルキルチオ基を表わし、又は置換基 R_c 、 R_d 及び R_e のうち2種は、上記の通りであり、そして3番目がトリフルオロメチル基を表わす)で表わされる基を表わし; R_e はまた、1-又は2-ナフチル基、又は1又は2個のヘテロ原子を含み、場合によっては、ベンゼン環により融合され、そして適切な場合、1~3個のハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基により置換された5-又は6-員の複素環式基を表わし;インドール環システムの1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-又は7-位置に結合され得るZは、式-CH=CH-C(R_7 , R_8)-又は-(CH₂)_n-C(R_7 , R_8)-(CH₂)_p- (ここでn及びpは、それらの合計(n+p)が2以上でない条件に基づいて、0、1及び2の値を取ることができる2種の整数を表わす)で表わされる2価の基を表わし; R_7 及び R_8 は独立して、水素原子、1~12個の炭素原子を有する線状アルキル基又は3~5個の炭素原子を有する枝分れアルキル基、アルケニル、シクロアルキル、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N-アルキルアミノアルキル又はN,N-ジアルキルアミノアルキル基又は式2 (式中、mは0又は1の値を取り、そして R_5 及び R_6 は上記の通りである)で表わされる基を表わし; R_7 及び R_8 はまた一緒に、ポリメチレン鎖-(CH₂)_q- (式中、qは3~8の値を取り、そして適切には、qが5以下でない場合、二重結合を含むことができる)を形成することができ; R_7 及び R_8 はまた一緒に、基:-CH₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-S-(CH₂)₂-, -CH₂-N(R_9)-(CH₂)₂-, 又は-(CH₂)₂-N(R_9)-(CH₂)₂-を形成することができ; R_5 、 R_7 及び R_8 はまた、それらがシクロアルキル基を表わす場合、二重結合を含むことができ;そして R_9 はアルキル基を表わす)で表わされる化合物に関する。

【0006】本発明の好ましい形によれば、後者の対象は、式1の化合物であり、ここで R_1 及び R_2 は水素原子又はアルキル、N-アルキルアミノアルキル又は、N,N-ジアルキルアミノアルキル基を表わし、 R_3 及び R_4 は水素又はハロゲン原子又はアルキル又はアルコキシ基を表わし、 R_5 は水素原子、線状アルキル基又は式2 (ここでm=1)の基を表わし、そして R_6 は式3の基を表わす。

12

【0007】用語“アルキル”とは、特にことわらない限り、飽和され、線状又は枝分れされ、水素原子の排除によりその対応するアルカンに由来し、そしてより特定には、1~5個の炭素原子を含んで成る炭化水素配置、たとえばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、tert-ブチル又は、2, 2-ジメチルプロピルを意味する。

【0008】用語“アルケニル”とは、より特定には、3~6個の炭素原子を含んで成り、そして二重結合、たとえばアリル、3-ブテニル又は2-メチル-2-プロペニルを含む線状又は枝分れ炭化水素基を意味する。

【0009】用語“ハロゲン”とは、臭素、塩素又は、弗素を意味する。“アルコキシ”又は“アルキルチオ”とは、酸素又は硫黄原子を通して親分子に結合される上記で定義されたようなアルキル配置、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブチルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ又はイソプロピルチオを意味する。

【0010】用語“N-アルキルアミノ”及び“N,N-ジアルキルアミノ”とは、それぞれ水素原子及びアルキル基により置換され、そして2つのアルキル基により置換された窒素原子、及び親分子との結合を形成する遊離原子価をそれぞれ意味する。

【0011】用語“N-アルキルアミノアルキル”又は“N,N-ジアルキルアミノアルキル”とは、それぞれ上記で定義され、そしてN-アルキルアミノ又はN,N-ジアルキルアミノ基によりオメガ位置で置換されるアルキル基を意味する。

【0012】用語“シクロアルキル”とは、水素原子の排除により、シクランに由来する飽和環状炭化水素配置、たとえばシクロプロパン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、又はシクロオクタンを意味する。

【0013】“1又は2個のヘテロ原子を含む5-又は6-員の複素環式基”とは、水素原子の排除により、5-又は6-員環に由来し、そして酸素、硫黄、又は窒素から選択された1又は複数のヘテロ元素を含む基、たとえばチオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、イミダゾール、ピリミジン又はピラジン環、特に2-又は3-チオエチル又は-フリル、1-ピロリル、2-, 4-又は5-オキソゾリル、-チアゾリル又は-イミダゾリル、3-, 4-又は5-イソキサゾリル又は-イソチアゾリル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-ピリミジニル又は2-又は3-ピラジニル基を意味し; “ベンゼン環により任意に融合された”とは、水素原子の排除により、ベンゼンと前記複素環式化合物との融合に起因する二環式システムに由来する基、たとえばベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ベンズイミ

14

(ル) プチル] ウレア; 化合物番号 10 : N^1 - tert-
 プチル- N^2 - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シ
 クロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号 11 : N^1 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [2-
 (1-メチル-3-インドリル) プロピル] ウレア; 化
 合物番号 12 : N^1 - [1 - (1-ベンジル-3-イン
 ドリル) シクロベンチル-メチル] - N^2 - (2, 6-
 ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番号 13 : N^1 -
 [1 - (1-エチル-3-インドリル) シクロベン
 チル-メチル] - N^2 - (2, 6-ジイソプロピルフェ
 ニル) ウレア; 化合物番号 14 : N^1 - (2, 6-ジ
 イソプロピルフェニル) - N^2 - [2 - (1-メチル-3
 -インドリル) プチル] ウレア; 化合物番号 15 : N^1 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [1 -
 (1, 5-ジメチル-3-インドリル) シクロベンチル
 メチル] ウレア; 化合物番号 16 : N^1 - (2, 6-ジ
 イソプロピルフェニル) - N^2 - [1 - (1-メチル-
 3-インドリル) シクロヘキシルメチル] ウレア; 化
 合物番号 17 : N^1 - [2-エチル-2 - (1-メチル-
 3-インドリル) - 2-プチル] - N^2 - (2, 6-ジ
 イソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番号 18 : N^1 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [2-
 メチル-2 - (1-メチル-3-インドリル) プロピ
 ル] ウレア; 化合物番号 19 : N^1 - [1 - (1-イソ
 プロピル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] -
 N^2 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化
 合物番号 20 : N^1 - [1 - (1-アリル-3-イン
 ドリル) シクロベンチル-メチル] - N^2 - (2, 6-ジ
 イソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番号 21 : N^2 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [2-
 (1-メチル-3-インドリル) - 2-フェニルエチ
 ル] ウレア; 化合物番号 22 : N^1 - [2-アリル-2
 - (1-メチル-3-インドリル) - 4-ベンチル] -
 N^2 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化
 合物番号 23 : N^1 - (2, 6-ジイソプロピルフェ
 ニル) - N^2 - [1 - (1-フェニル-3-インドリル)
 シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号 24 : N^1 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [1 -
 (1-メチル-3-インドリル) シクロプチルメチル]
 ウレア; 化合物番号 25 : N^1 - [2-プチル-2 -
 (1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] - N^2 -
 (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番
 号 26 : N^1 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) -
 N^2 - [2 - (1-メチル-3-インドリル) - 4-ベン
 テニル] ウレア; 化合物番号 27 : N^1 - [1 - (1-
 ヘプチル-3-インドリル) シクロベンチル-メチ
 ル] - N^2 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレ
 ア; 化合物番号 28 : N^1 - [1 - (1-プチル-3-
 インドリル) シクロベンチル-メチル] - N^2 - (2,
 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番号 2

10

20

30

40

50

15

9: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア; 化合物番号30: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [2 - (1-メチル-3-インドリル) ノニル] ウレア; 化合物番号31: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [4, 4-ジメチル-2 - (1-メチル-3-インドリル) ベンチル] ウレア; 化合物番号32: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [2 - (1-メチル-3-インドリル) - 3-フェニルプロピル] ウレア; 化合物番号33: N¹ - (2, 6-ジクロロフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号34: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロヘプチルメチル] ウレア; 化合物番号35: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) テトラヒドロ-4-ピラニルメチル] ウレア; 化合物番号36: N¹ - (2, 6-ジエチルフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号37: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - [1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 3-インドリル] シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号38: N¹ - [1 - [1 - (4-フルオロベンジル) - 3-インドリル] - シクロベンチルメチル] - N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア; 化合物番号39: N¹ - (2, 4, 6-トリメトキシフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号40: N¹ - (4, 6-ジメトキシ-5-ピリミジニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号41: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (5-メトキシ-1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号42: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [4-ジメチルアミノ-2 - (1-メチル-3-インドリル) プチル] ウレア; 化合物番号43: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [5-メチル-2 - (1-メチル-3-インドリル) - 4-ヘキセニル] ウレア; 化合物番号44: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号45: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - [1 - (3-ピリジルメチル) - 3-インドリル] シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号46: N¹ - ベンジル - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] - N² - (2, 6-ジメチルフェニル) ウレア; 化合物番号47: N¹

16

-ベンジル - N² - (2, 6-ジクロロフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号48: N¹ - ベンジル - N² - (2, 4-ジフルオロフェニル) - N¹ - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号49: N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N¹ - メチル - N¹ - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号50: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1, 2-ジメチル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号51: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1-メチル-2-フェニル-3-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号52: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [1 - (1, 3-ジメチル-2-インドリル) シクロベンチルメチル] ウレア; 化合物番号53: (-) - N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア; 化合物番号54: (+) - N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - [2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア。

【0018】本発明はまた、式1の化合物の調製方法にも関し、ここで下記スキーム1に示されるように、下記a), b) 及びc) を少なくとも併用する:

a) 一般式6〔式中、Z, R₁, R₂, R₃ 及びR₄ はすでに定義された意味を有し、そしてZはまた基-C(R₇, R₈) - CH=CH-も表わすことができる〕で表わされるニトリルの還元;

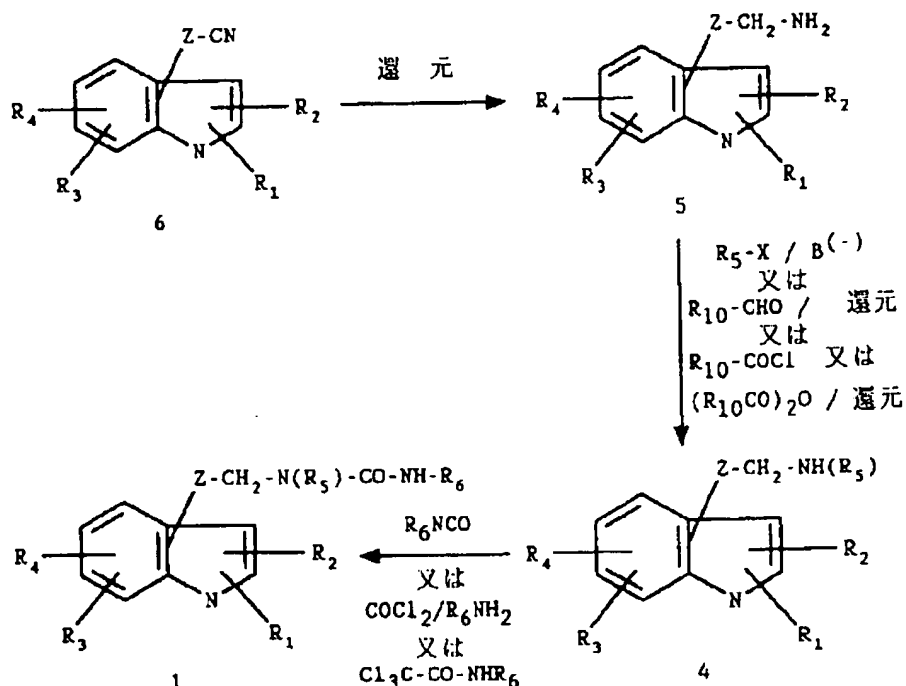
b) 式R₅ - X〔式中、Xは臭素、塩素又はヨウ素原子を示し、そしてR₅ は前記の通りである〕で表わされるハロゲン化された化合物、又はそれぞれ式R₁₀ - COC l又は(R₁₀ - CO)₂O〔式中、R₁₀は、任意に二重結合を含むアルキル基又は上記で定義された式2〔式中、mは0に等しく、そしてR₁ 及びR₂ は上記の通りである〕で表わされる基を表わす〕で表わされるアルデヒド、又は酸塩化物又は無水物と一般式5〔式中、Z, R₁, R₂, R₃ 及びR₄ はすでに定義された通りである〕で表わされるアミンとの反応、続くその得られたイミン又はアミドの還元;

c) ホスゲン及び式R₆ NH₂ (R₆ は上記の通りである) の適切なアミン、又は式R₆ NCO (R₆ は上記の通りである) のイソシアネート、又は一般式C l₃ C - CO - NHR₆ (R₆ は上記の通りである) のトリクロロアセトアミドと一般式4〔式中、Z, R₁, R₂, R₃, R₄ 及びR₅ はすでに定義された通りである〕で表わされるアミンとの反応。

【0019】

【化17】

スキーム 1



【0020】a)の還元は、触媒水素化又は化学還元（特に、還元されるべき中間体化合物6が還元を所望しない1又は複数の水素化感受性基を含む場合）から成り；触媒水素化は大気圧又は180バールまでの範囲の圧力下で、金属触媒、たとえば木炭上に分散されたパラジウム又はRaneyニッケル及び一般的にペレット形の水酸化ナトリウム、アンモニア又は第三脂肪族アミン、たとえばトリエチルアミンである塩基の存在下で、溶媒、好ましくはヒドロザンと相溶性である極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン又はアルコール、たとえばメタノール、エタノール又はイソプロパノール中において行なわれ；化学還元は、還元剤として水素化リチウムアルミニウムを用いて（但し、ニトリル官能基を還元するための他の物質もまた適切である）、この還元剤と共に通常使用される溶媒、たとえばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテル中において、室温〜使用される溶媒の還流温度の温度で、但し好ましくは、使用される溶媒の還流温度で行なわれる。

【0021】b)のアルキル化は、塩基性物質、好ましくは第三アミン、たとえばトリエチルアミンの存在下で、適切な溶媒、好ましくは極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン中において、及び一般的に使用される溶媒の還流温度で行なわれ；アルキル化に代わるようなアミン5によるアルデヒドのb)における縮合は、反応体に対して不活性であり、そして水と不混和性である溶媒又は溶媒混合物下で行なわれ；特に、芳香族炭化水素、特にアルキルベンゼン、たとえばトルエン又はキシレンが溶媒として使用され得；適切な場合、イミンの形成を促

進するために、脱水剤、たとえばパラトルエンスルホン酸を添加することもまた可能であり；使用される溶媒の還流温度で行なわれることが好ましく；それによって得られるイミンは、硼水素化ナトリウムによりアミン4に直接的に還元され；この還元は適切な溶媒、たとえばテトラヒドロフラン又はアルコール、たとえばメタノール又はエタノール中において及び室温〜使用される溶媒の還流温度の温度で行なわれ；化合物4の合成のためのもう1つの方法としてのb)のアシル化は、塩基性物質、好ましくは第三脂肪族アミン、たとえばトリエチルアミンの存在下で、溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン又は芳香族炭化水素、たとえばベンゼン又はアルキルベンゼン、たとえばトルエン又はキシレン、又はハロゲン化された溶媒、たとえばクロロホルム又は塩化メチレン中において及び好ましくは使用される溶媒の沸点で行なわれ；次にそれによって得られたアミドは、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン中において、使用される溶媒の沸点で水素化リチウムアルミニウムにより還元される。

【0022】c)のイソシアネートの縮合は好ましくは、アルカン、たとえばペンタン又はヘキサン、又はエーテル、たとえばジイソプロピルエーテル又はジエチルエーテル、又は他方、低い溶解性のアミンの場合、酢酸エチル下で及び反応を得るために適切な温度、一般的には室温で行なわれ；本発明の化合物の調製のための他の方法として、c)のホスゲンとの反応は、芳香族炭化水素、たとえばトルエン下で、塩基性物質、たとえばトリエチルアミンの存在下で及び室温に近い温度で行なわ

19

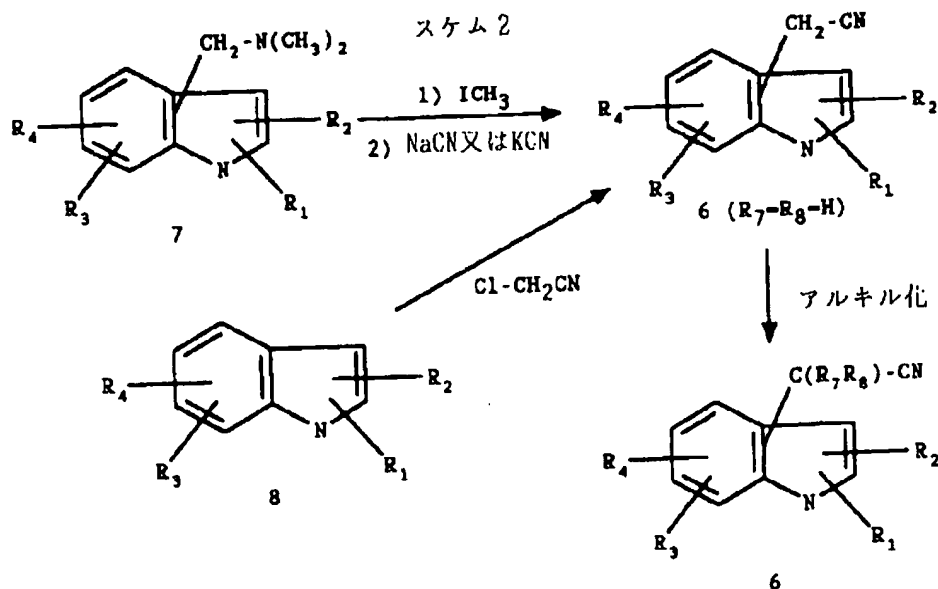
れ；中間体塩化カルバモイルの形成が完結した場合、それは室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で所望するアミンと反応せしめられ；一般式C1：C-CO-NH-R₆のトリクロロアセトアミドが使用されるc)のアミノカルボニル化は、非プロトン性極性溶媒、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラメチルウレア、N-メチルピロリドン又はヘキサメチルホスホロトリアミド下で、塩基性物質、たとえばアルキル金属カーボネート又はアルカリ土類金属カーボネート、たとえば炭酸ナトリウム又はカリウムの存在下で及び室温～110℃の間に温度及び110℃の領域の温度で加熱することによって行なわれる。

【0023】本発明はまた、新規である一般式4、5及び6に対応する中間体化合物及びそれらの合成方法にも関する。

一般式6〔式中、Zは一般式-(CH₂)_n-C(R₇, R₈)-(CH₂)_q-〔式中、n=p=0であり、そしてR₇及びR₈はすでに定義された通りである〕で表わされる二価基を表わす〕で表わされる中間体ニトリルは、下記スキーム2に従って調製され得、これによれば、一般式7〔式中、R₁, R₂, R₃及びR₄は上記の通りである〕で表わされる適切なN,N-ジメチルアミノメチルインドールが、溶媒、好ましくは極性溶媒、たとえばアセトニトリル、アセトン又は酢酸エチル中において、使用される溶媒の還流温度でヨウ化メチル又は硫酸ジメチルによりアルキル化され、そして次に、それによって得られたインドリルメチルトリメチルアンモニウムヨージドが、極性溶媒又はその混合物、たとえばエタノール又はN,N-ジメチルホルムアミド又はエタノール／水又はN,N-ジメチルホルムアミド／水混合物においてシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムにより処理され、又は他方、一般式8〔式中、R₁, R₂, R₃及びR₄はすでに定義された通りである〕で表わされるインドール化合物のN-アルキル化は、塩基性物質、たとえば水素化ナトリウム又はアルキル金属アルコラート、たとえばカリウムtert-ブチレートの存在下で、極性溶媒、たとえばN,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中において、又は水酸化ナトリウム及び相転移触媒の存在下で、クロロアセトニトリルにより行なわれ；それによって得られたニトリルは、適切な場合、一般式R₇-X又はR₈-X（ここでR₇及びR₈は上記の通りであり、又は適切な場合、二重結合を含む）で表わされるハリド又は一般式X-(CH₂)_q-X（ここでqは上記の通りである）で表わされるジハリドにより、塩基性物質、たとえば水素化ナトリウム又はアルカリ金属アミド又はアルカリ土類金属アミド、たとえばナトリウムアミド又はリチウムジイソプロピルアミドの存在下で、適切な溶媒又はその混合物、たとえばベンゼン又はトルエン又はジエチルエーテル中において及び好ましくは20～80℃の間の又は-50℃～室温（リチウムジイソプロピルアミドが使用される物質である場合）の間の温度でモノ-又はジアルキル化され得る。

【0024】

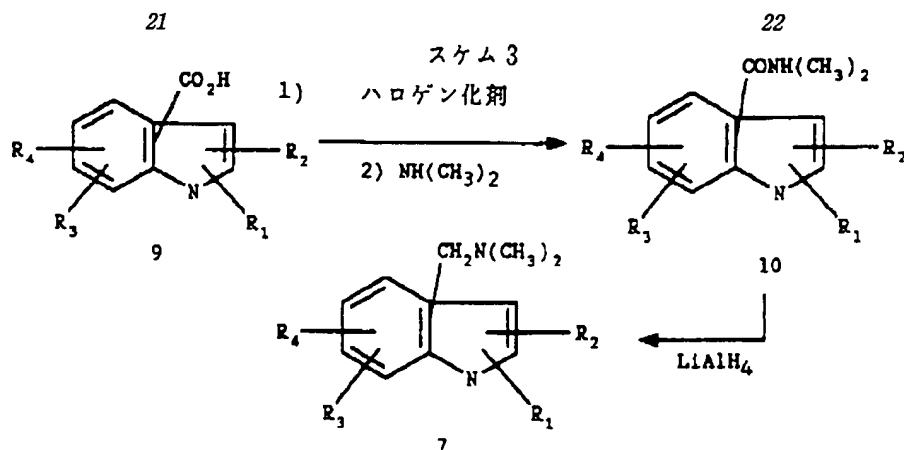
【化18】



【0025】上記で定義された一般式7のN,N-ジメチルアミノメチルインドールは、次のスキーム3に従って

調製される。

【化19】



【0026】これによれば、一般式9〔式中、Z、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 はすでに定義された通りである〕で表わされる酸は、ハロゲン化剤、たとえば三塩化リン又は五塩化リン又は塩化チオニルにより、不活性溶媒、たとえば芳香族炭化水素、たとえばベンゼン又はトルエン、又はハロゲン化された溶媒、たとえば塩化メチレン又はクロロホルム中において及び一般的に使用される溶媒の還元温度である、進行する反応のための最とも適切な温度で及びN、N-ジメチルアミンにより連続的にそれを処理することによってN、N-ジメチルカルボキサミドに転換され；それによって形成された一般式10のN、N-ジメチルインドールカルボキサミドは、適切な溶媒、たとえばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン下で及び使用される溶媒の還流温度で、カルボキサミド官能基を還元するための物質、好ましくは水素*

*化リチウムアルミニウムにより還元される。

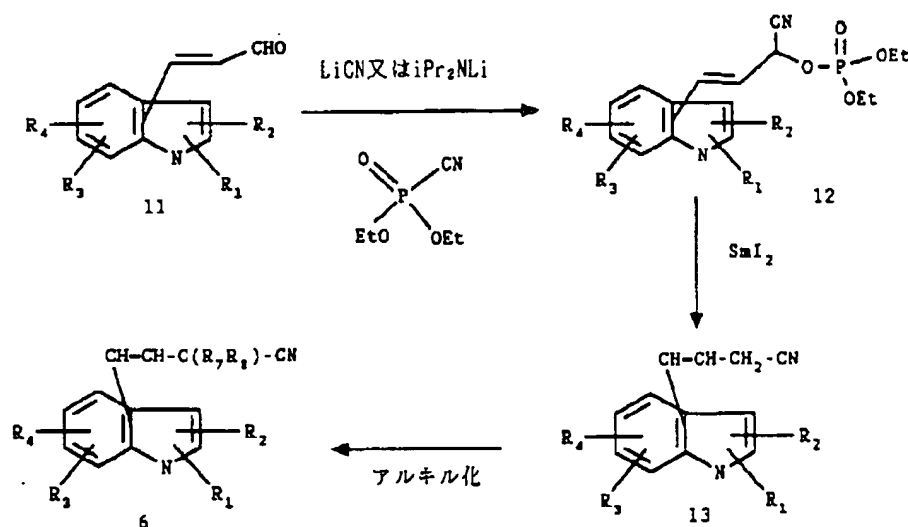
【0027】一般式7〔式中、N、N-ジメチルアミノメチル基はインドール環の3位置に存在する〕で表わされるN、N-ジメチルアミノメチルインドールはまた、H. Kuhn and O. Stein, Chem. Ber., 1937, 70, 567及びE. Wallonなど, J. Med. Chem., 1965, 8, 204により記載されるMannich条件下でその対応するノルインドールを処理することによっても調製され得る。

【0028】一般式6〔式中、Zは式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}_7, \text{R}_8)-$ （ここで R_7 及び R_8 は上記で定義された通りである）で表わされる二価基を表わす〕で表わされる中間体ニトリルは、下記スキーム4に従って調製され得る。

【0029】

【化20】

スキーム 4



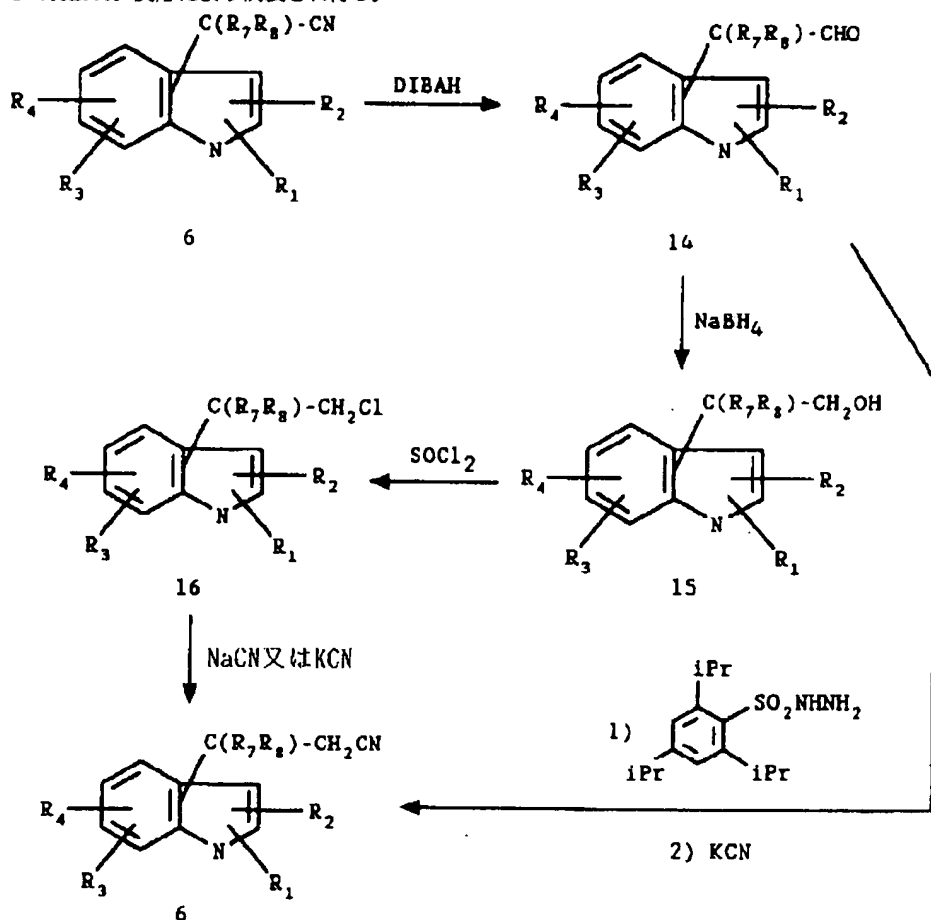
【0030】これによれば、一般式11〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記の通りである〕で表わされるホルミルプロベニルインドールは、テトラヒドロフラン

下でシアン化リチウム又はリチウムジイソプロピルアミドの存在下でジエチルホスホロシアニデートにより反応せしめられ、ニトリル13を付与するために次にヨウ化

23

サマリウムにより処理されるシアノホスフェート12が付与され；前記反応は室温～使用される溶媒の還流温度の間の温度で行なわれる。次にニトリル13が、上記条件下でアルキル化され、ニトリル6が付与される。

【0031】一般式11のアルデヒドは、G. P. Smith, J. Chem. Soc., 1954, 3842により記載される条件下でジメチルアミノアクロレインを用いてその対応するノルインドールに対するVilsmeier 反応により調製され得る。 *



【0034】これによれば、一般式6〔式中、Zは $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_7, \text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ であり、 $n=p=0$ であり、そして R_7 及び R_8 は上記の通りである〕で表わされるニトリルが、溶媒としてジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン又は塩化メチレン又はトルエンを用いて、室温～使用される溶媒の沸点の間の温度で水素化ジイソブチルアルミニウムによりその対応するアルデヒドに還元され、次にそのアルデヒドは、極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン又はアルコール、たとえばメタノール、エタノール又はイソプロパノール下で及び好ましくは使用される溶媒の沸点の温度で硼水素化ナトリウムにより一般式15のインドールエタールに還元され；それによって調製された一般式15のインドールエタノールが、ベンゼン、又は塩素化された

*【0032】一般式6〔式中、Zは式 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_7, \text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ （ここで R_7 及び R_8 は上記の通りであり、そして $n=0$ 及び $p=1$ である）で表わされる二価基を表わす〕で表わされる中間体ニトリルは、次のスキーム5に従って調製される。

【0033】

【化21】

溶媒、たとえばクロロホルム又は塩化メチレン下で及び使用される溶媒の還流温度で塩化チオニル又はいずれか他の類似するハロゲン化剤によりハロゲン化され；それによって得られた一般式16のクロロ誘導体が極性溶媒又はその混合物、たとえばエタノール、テトラヒドロフラン又はN、N-ジメチルホルムアミド又はエタノール／水又はN、N-ジメチルホルムアミド／水の混合物下で及び室温～80℃の間の温度、一般的には室温よりも80℃に近い温度でシアン化ナトリウム又はシアン化カリウムにより処理される。

【0035】他方、スキーム5によれば、一般式6〔式中、Zは $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_7, \text{R}_8)-(\text{CH}_2)_p-$ であり、 $n=0$ 、 $p=1$ であり、そして R_7 及び R_8 は上記の通りである〕で表わされるニトリルの調製

25

は、極性溶媒、たとえばテトラヒドロフラン下で、4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホノヒドラジドと一般式14のアルデヒドとを室温で反応せしめ、そして次に、それによって得られたスルホニルヒドラゾンをシアン化カリウムにより、好ましくはアルコール、たとえばメタノール下で及び使用される溶媒の還流温度で処理することから成る。

*

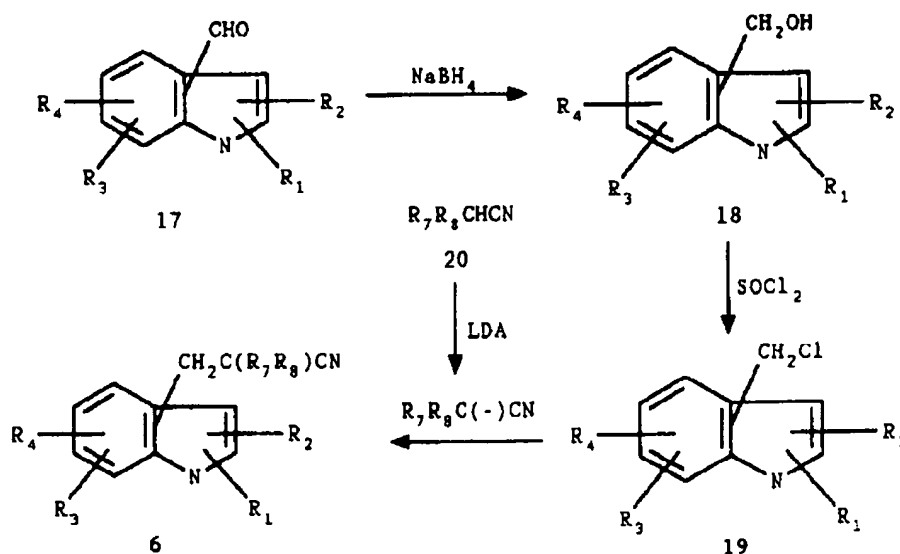
スケム6

26

*【0036】一般式6〔式中、Zは式 $-(CH_2)_n-$ 、 $-C(R_7, R_8)-(CH_2)_p-$ （ここで R_7 及び R_8 は上記の通りであり、そして $n=1$ 及び $p=0$ である）で表わされる二価基を表わす〕で表わされる中間体ニトリルは、次のスケム6に従って調製される。

【0037】

【化22】



【0038】これによれば、一般式17のアルデヒドが、上記スケム5における反応と同じ反応順序を用い及び同じ作用条件に従って、一般式19〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記の通りである〕で表わされるハリドに転換され；次に、一般式19の塩化物が、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである強塩基によりリチウム誘導体に転換されている一般式20の適切なアセトニトリルにより処理され；これらの2種の反応は、

30

適切な溶媒、たとえばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン下で、低温、通常、ニトリル20のメタレーシヨンの場合、 -70°C ～室温までの温度で、及び一般的には、リチウム誘導体とクロロ誘導体19との縮合の場合、使用される溶媒の還流温度で行なわれる。一般式17のアルデヒドは、次のスケム7に従って調製される。

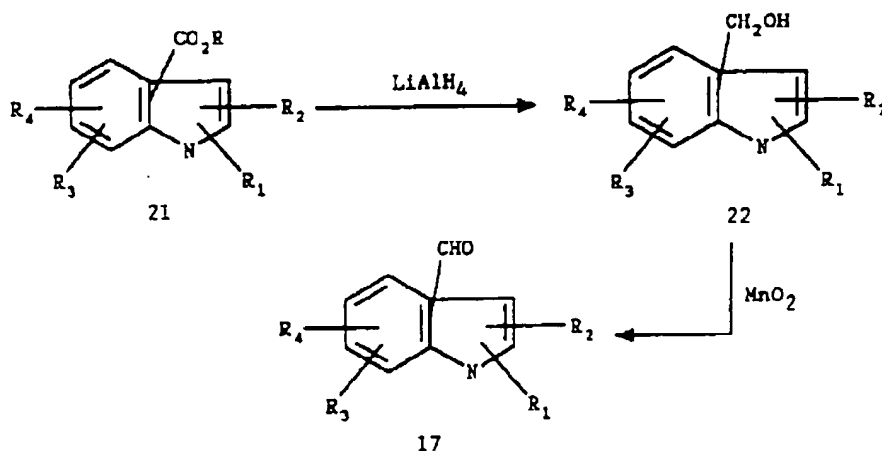
【0039】

【化23】

27

28

スケム 7



【0040】この方法によれば、一般式21〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記の通りであり、そして R はアルキル基、好ましくはメチル又はエチル基を示す〕で表わされるアルキルインドールカルボキシレートが還元され；この還元はエステル官能基を還元するための物質、たとえば水素化リチウムアルミニウムにより、適切な溶媒、たとえばエーテル又はテトラヒドロフラン下で及び使用される溶媒の還流温度で行なわれ；それによって得られたインドールメタノールは、J. Harley-Mason and E. H. Pavri, J. Chem. Soc., 1963, 2565及びH. Plieninger, M. Hobel and V. Liede, Chem. Ber., 1963, 96, 1618により記載される条件下で二酸化マンガニにより酸化され*

*る。

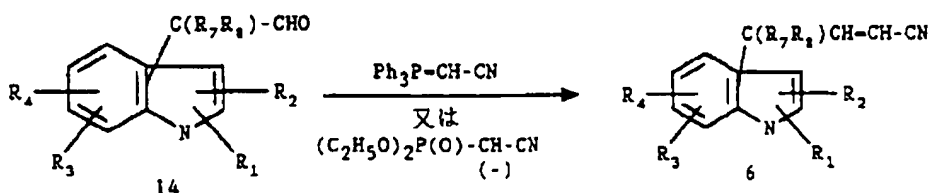
20 【0041】一般式17〔式中、ホルミル基はインドール環システムの3位置に存在する〕で表わされるアルデヒドはまた、G. F. Smith, J. Chem. Soc., 1954, 3842により記載される条件下でその対応するノルインドールに対するVilsmeier 反応により調製され得る。

【0042】一般式6〔式中、 Z は、式 $-C(R_7, R_8)-CH=CH-$ （ここで R_7 及び R_8 は上記の通りである）で表わされる二価基を示す〕で表わされる中間体ニトリルは、次のスケム8に従って調製される。

【0043】

【化24】

スケム 8



【0044】これによれば、シアノメチレントリフェニルホスホラン又はその対応するホスホネートが、溶媒、たとえばアセトニトリル又は芳香族炭化水素、たとえばベンゼン又はトルエン下で及び室温〜使用される溶媒の還流温度の間の温度で上記定義された一般式14のインドールアセトアルデヒドと反応せしめられる。

【0045】式1の化合物は、アシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）を阻害する性質を有し、そして従って、低脂血症及び抗アンテローム性作用を及ぼし；式1の化合物のいくつかはまた、低血糖性性質を示す。

40 【0046】本発明の化合物のこれらの性質は、低脂血症、アンテローム硬化症及び糖尿病の処置又は防止のためへの医薬生成物としての使用を特に好都合にする。

【0047】本発明の化合物の薬理学的性質は、次の試験により示された：

試験A：ウサギにおけるインビトロでの大動脈性ACATの阻害の測定：1. 25%のコレステロールにより富化された食物をあらかじめ15日間与えられた、2. 2〜2.5kgの体重の雄のNew Zealand ウサギを、頸部の脱ぎゅうにより殺し；大動脈を除き、切開し、そして均質化し、その超遠心分離によりミクロソーム画分を調

製し；それらのマイクロソームを、P.J.Gillies など, Ex p. and Mol.Pathol., 1986, 44, 329 ~ 339 により記載される方法に従って、 $[^{14}\text{C}]$ オレイル補酵素Aの存在下でインキュベートし；脂質をメタノール／クロロホルム混合物により前記インキュベート物から抽出し、そして $[^{14}\text{C}]$ オレイルコレステロールをTLCにより分離し；後者の化合物はACAT活性の測定を表わし、そしてその結果は、ACAT活性を50%阻害する化合物の濃度を示す50%阻害濃度 (IC_{50}) の形で表わされる。

【0048】試験B：ゲッ歯動物における低コレステロール血症の測定：2.5%のコレステロールにより富化された食物を8日間、体重200~220gの雄のWistarラットに与え；最後の2日目、それらは、殺害される24及び4時間前、試験生成物により経口処理される：血液コレステロールレベルを自動酵素法により血清のアリコート画分に対して評価した。その結果は、血液コレステロールを25%低める化合物の量を表わす、kg体重当たりmgでの25%有効量 (ED_{25}) の形で表わされる。

【0049】試験C：ラットにおける腸吸収の阻害の測定；24時間断食された、230~250gの体重の雄のWistarラットを経口投与される試験生成物及びI.V.投与されるTriton WR-1339により同時に処理し；1時間後、それらを再び、 $[^3\text{H}]$ コレステロールにより経口処理し；3時間後、エーテル麻酔下で、1mlの血液を動物の眼窩腔の後ろから採取し；0.1mlの血清に対して評価された血液放射能は、投与された $[^3\text{H}]$ コレステロールの吸収の測定を表わす。その結果は、コレステロールの腸内吸収を50%阻害する化合物の量を示す、kg

体重当たりmgでの50%有効量 (ED_{50}) の形で示される。

【0050】試験D：低血糖効果の測定：26~28gの体重の雄のSwiss マウスを試験生成物により経口処理する。1時間後、動物を放血により殺害し、そして血液糖レベルを、グルコースオキシダーゼを用いる酵素的方法により血漿のアリコート画分に対して測定する。

【0051】化合物番号1に関しては、 46×10^{-9} モル/lの IC_{50} が試験Aで得られ、0.098mg/kgの ED_{25} が試験Bで得られ、0.176mg/kgの ED_{50} が試験Cで得られ、60mg/kgの投与量での21%の血糖レベルの有意な低下が試験Dで得られた。

【0052】本発明の化合物の動物毒性をまた、特にラット及びマウスに対して評価し、そして本発明の化合物は、3,200mg/kg以上の経口投与量で、致死が観察されなかったのも、特に十分に耐容性があることが示された。

【0053】本発明の化合物のこれらの性質は、低脂血症、アテローム硬化症及び糖尿病の処置のための医薬生成物としての使用のために特にそれを好都合にする。

【0054】本発明の医薬生成物は、それらが、薬理的に許容できるピーク及び適切な場合、医薬的観点から許容できる、不活性又は生理学的活性であり得るいづれか他の生成物と一緒に、一般式1の少なくとも1種の化合物の有効量を含むことにより特徴づけられる。

【0055】これらの医薬生成物は、広範囲の種々の投与形、たとえば固体形、たとえば錠剤、カプセル、たとえばハードゼラチンカプセル、顆粒、粉末、坐剤及び同様のもの、又は液体形、たとえばシロップ、エリキシル剤又は注射用溶液で投与され得；これらの組成物においては、活性成分は、たとえば1又は複数の不活性希釈剤、たとえばラクトース又はスターチと共に混合され、そしてそれらの化合物はさらに、希釈剤以外の物質、たとえば滑剤、たとえばタルク又はステアリン酸マグネシウムを含むことができ；経口投与のためにエリキシル剤、シロップ又は水性懸濁液が所望される場合、必須活性成分が種々の甘味剤及び／又は風味剤、所望により、乳化剤及び／又は沈殿防止剤、並びに希釈剤、たとえば水、エタノール、プロピレングリコール及び種々の類似する混合物と共に組合され得る。

【0056】本発明のこれらの医薬組成物は一般的に、合計量の10~100%及び好ましくは10~60%の活性成分の量を含むことができる単一投与製剤の形を取る。

【0057】本発明の化合物が低脂血症又は抗アテローム硬化性物質として、又は糖尿病の処置に使用される場合、採用される投与量及び投与の回数は、患者の性別及び体重及び患者の症状の急性度、並びに予測される治療効果の程度に依存する。一般的に、経口的には、それは1日当たり10~500mgの投与量で1又は複数回で好ましくは投与され、これは、平均体重70kgの成人のためには、1日当たり約0.15~7mg/kgの投与範囲に相当する。次の例は、本発明のタイプの組成物を例示するものであって、制限するものではない。

【0058】

【実施例】

例：

活性成分：化合物番号1	…50mg
ラクトース	…69mg
リン酸二カルシウム	…69mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	…10mg
ステアリン酸マグネシウム	…2mg

【0059】本発明は下記の非制限例により例示され、ここで、

- ・すべての蒸発は、特にことわらない限り、減圧下で回転蒸発器で行なわれ；
- ・温度は℃で示され；
- ・“室温”が言及される場合、これは18~25℃の温度を意味し；
- ・特にことわらない限り、反応の進行の程度は、薄層ク

ロマトグラフィー (TLC) によりモニターされ;

・新規化合物は、適切な場合、それらの物理定数: m.p. で示される融点又はb.p. で示される沸点、続いて適切な場合、ミリバールで示される圧力により特徴づけられ;

・核磁気共鳴スペクトルは、特にことわらない限り、プロトン共鳴スペクトルであり、そして国際標準としてテトラメチルシランの存在下で60MHzで記録され; 化学シフトはppmで言及され; シグナルは次の略語により記載される: s = シングレット、d = ダブルレット、ps = ブソイドーシングレット、dd = ダブルレットのダブルレット、t = トリプレット、q = クオテット、hept. = ヘプチュプレット、M = マルチプレット;

・化合物の赤外線スペクトルは、固体化合物の場合、臭化カリウムに分散されたサンプルを用いて、又は他方、液体の場合、フィルムとして記録される。

【0060】例1: $N^1 - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - N^2 - [1 - (1\text{-メチル-3-インドリル}) \text{シクロベンチルメチル}] \text{ウレア}$ (化合物番号1、式1: $R_1 = 1\text{-CH}_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$ 、 $R_6 = 2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}$ 、 $Z = \text{位置3での} - (CH_2)_4 - C(R_7, R_8) - (CH_2)_4 -$ 、 $n = p = 0$ 、 $R_7 - R_8 = - (CH_2)_4 -$)

【0061】段階1: 1-メチル-3-インドリルアセトニトリル ($C_{11}H_{10}N_2$ -NW=170.21)。

50%水酸化ナトリウム水溶液20cm³を、3-インドリルアセトニトリル7.8g (0.05モル)、ヨウ化メチル14.2g (0.1モル) 及びメタノール中、TritonBの溶液0.83gの混合物に、反応混合物の温度が35℃を越えないような速度で(約1時間30分)添加し、そして次に、その反応混合物を室温で30分間攪拌し; その後、水100cm³を冷却しながら添加し、そしてその混合物をジエチルエーテルにより抽出し、そのエーテル抽出物を水に洗浄し、中性にし、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして次に濾過し、エーテルを蒸発し、そして残渣を十分な量のベンタン中で結晶化し; 得られる固形物を取り出し、そして乾燥せしめる。

M.p. 59-60℃、収率=4.1g=48%。

TLC (SiO₂ -ヘキサン/酢酸エチル、3:1): $R_f = 0.43$ 。

IR: $\nu_{CN} = 2240 / \text{cm}$

NMR (CDCl₃): 3.65 (s, 3H); 3.70 (s, 2H); 6.9-7.6 (M, 5H)。

【0062】段階2: この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。段階1の化合物4.1g (0.024モル)、1,4-ジブロモブタン5.7g (0.024モル) 及びジエチルエーテル60cm³から成る混合物を、ジメチルスルホキシド30cm³中、その油を除くためにあらかじめ洗浄された油中60%の濃度での水素化ナトリウム2.1g (0.048モル+10%)の懸濁液に添加し; その添加の速度を、混合物の軽い還流を維持す

るように調節し、その後、加熱による還流下で4時間維持し、水150cm³をそれに添加し、そしてその混合物をジエチルエーテルにより抽出し、そのエーテル抽出物を水により洗浄し、中性にし、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして次に濾過し、エーテルを蒸発せしめ、そして残渣を溶出液としてジエチルエーテルを用いてアルミナカラム(40g)上でクロマトグラフィー処理し; 溶出された第1画分は、エーテルの蒸発後、ベンタンにおける分散により結晶化される固形物を生成し; この固形物を濾過し、そして乾燥せしめる。

M.p. 118-120℃。収率=2.9g=54%。

TLC (SiO₂ -ヘキサン/酢酸エチル、3:1): $R_f = 0.5$ 。

IR: $\nu_{CN} = 2223 / \text{cm}$ 。

NMR (CDCl₃): 1.8-2.2 (M, 4H); 2.2-2.7 (M, 4H); 3.7 (s, 3H); 6.9-7.8 (M, 5H)。

【0063】段階3: 1-(1-メチル-3-インドリル)シクロベンチルメチルアミン ($C_{15}H_{20}N_2$ -MW=228.33)。

この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。ジエチルエーテル100cm³中、段階2の化合物2.9g (0.0129モル)の溶液を、エーテルの軽い還流を維持するために、ジエチルエーテル18cm³中、水素化リチウムアルミニウム0.73g (0.0193モル)に滴下し、そしてその混合物を還流するために3時間30分加熱し; その後、水酸化ナトリウム水溶液希釈剤を、リチウム/アルミニウム錯体が破壊されるまで、それらに添加し、エーテル相を、沈降が生じた後、分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして次に濾過し、そしてエーテルを濾液から蒸発し; 油状物をそれによって得、その油状物を十分な量のヘキサンに溶解し、この溶液を濾過し、次にその濾液を蒸発し、そして油状物を単離し、その油状物を、追加の処理なしに合成の次の段階に使用する。

収率=2.6g=88%。

TLC (SiO₂ -酢酸エチル/ジクロロメタン/メタノール、4:5:1): 1つの広がったスポット。

IR: $\nu_{NH_2} = 3370$ 及び $3390 / \text{cm}$ 。

【0064】段階4: $N^1 - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - N^2 - [1 - (1\text{-メチル-3-インドリル}) \text{シクロベンチルメチル}] \text{ウレア}$ (化合物番号1)。

ヘキサン20cm³中、2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアネート2.03g (0.01モル)の溶液を、ヘキサン500cm³中、段階3の化合物2.6g (0.0144モル)の溶液に滴下し、そしてその混合物を室温で2時間攪拌し; その後、得られた沈殿物を取り出し、ジイソプロピルエーテル及び次にベンタンにより洗浄し、そして乾燥せしめる。

M.p. 193-195℃ (ジイソプロピルエーテル)。収

33

率=2g=46%。

IR: ν CO=1638/cm_g。NMR (CDCl₃): 0.9 (d, 12H); 1.5-2 (M, 8H); 3 (hept., 2H); 3.45 (s, *

C

%計算値: 77.92

%実測値: 77.63

【0065】例2: N¹ - [1 - (1-インドリル) シクロペンチルメチル] - N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (化合物番号2, 式1: R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, R₆ = 2, 6-ジイソプロピルフェニル, Z = 位置1で - (CH₂)₄ - C (R₇, R₈) - (CH₂)₄ - n = p = 0, R₇ - R₈ = - (H₂)₄ -)。

【0066】段階1: 1-インドリルアセトニトリル (C₁₀H₉N₂ - MW=156.18)。

この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。ジメチルホルムアミド50cm³に溶解されたインドール23.4g (0.2モル)を、ジメチルホルムアミド150cm³中、その油を除去するためにあらかじめ洗浄された油中、60%濃度での水素化ナトリウム8g (0.2モル)の懸濁液に添加し: この添加の速度を、反応混合物の温度が40℃を越えないように調節し; その後、その混合物を室温で1時間攪拌し、そして次に、ジメチルホルムアミド40cm³に溶解されたクロロアセトニトリル15.1g (0.2モル)を、その温度が40℃を越えないように滴下し; その後、その混合物を室温で3時間攪拌し、次に、水300cm³をそれらに添加し、その混合物をジエチルエーテルにより抽出し、そのエーテル抽出物を水により洗浄し、中和にし、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、そして濾液を蒸発乾燥せしめ; 固形物を単離し、その固形物をジイソプロピルエーテルに分散し、次に濾過し、そして乾燥せしめる。

M.p. 75-77℃。収率=8.1g=26%。

TLC (SiO₂ - ヘキサソノ/酢酸エチル, 2:1): R_f = 0.63。IR: ν CN=2245/cm_g。NMR (CDCl₃): 4.8 (s, 2H); 6.52 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.2-7.7 (M, 4H)。

【0067】段階2: 1 - (1-インドリル) シクロペ※

C

%計算値: 77.66

%実測値: 77.50

【0070】例3: N¹ - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N² - {3 - [1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロペンチル] プロピル} ウレア (化合物番号3, 式1: R₁ = 1-CH₃, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H, R₆ = 2, 6-ジイソプロピルフェニル, Z = 位置3で - (CH₂)₃ - C (R₇, R₈) - (CH₂)₃ -

34

* 3H); 3.2-4 (M, 3H); 5.85 (s, 1H); 6.2 (s, 1H); 6.8-7.6 (M, 7H)。

%分析 (C₂₈H₃₇N₃O - MW=431.60):

H

N

8.64 9.74

8.80 9.66

※タンカルボニトリル (C₁₄H₁₄N₂ - MW=210.27)。

10 例1の段階2に記載される方法により段階1の化合物から調製される。

収率=77%。

TLC (SiO₂ - ヘキサソノ/酢酸エチル, 2:1)。IR: ν CN=2237/cm_g。NMR (CDCl₃): 1.7-2.1 (M, 4H); 2.4-2.9 (M, 4H); 6.45 (d, 1H); 7-7.7 (M, 5H)。

【0068】段階3: 1 - (1-インドリル) シクロペンチルメチルアミン (C₁₄H₁₈N₂ - MW=214.30)。

例1の段階3に記載される方法により段階2の化合物から調製される。得られた化合物は、粗状態で使用される。

収率=81%。

IR: ν CN=3381及び3310/cm_g。NMR (CDCl₃): 0.9 (s, 2H); 1.5-2 (M, 4H); 2.6-3.1 (M, 4H); 3.05 (s, 2H); 6.4 (d, 1H); 7-7.8 (M, 5H)。

30 【0069】段階4: N¹ - [1 - (1-インドリル) シクロペンチルメチル] - N² - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (化合物番号2)。

例1の段階4に記載される方法により段階3の化合物から調製される。M.p. 188-190℃。収率=63%。

IR: ν CO=1037/cm_g。

40 NMR (CDCl₃): 1 (d, 12H); 1.5-2 (M, 4H); 2-2.5 (M, 4H); 3 (hept., 2H); 3.55 (s, 3H); 3.2-4 (広い, 1H); 6.05 (d, 1H); 6.2 (s, 1H); 6.5-7.6 (M, 8H)。

%分析 (C₂₇H₃₅N₃O - MW=417.57):

H

N

8.45 10.06

8.66 10.01

、 - , n = 0, p = 2, R₇ - R₈ = - (CH₂)₄ -)。

【0071】段階1: 1 - (1-メチル-3-インドリル) シクロペンタンカルバアルデヒド (C₁₅H₁₇NO - MW=227.30)。

50 この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。水素化ジイ

35

ソプチルアルミニウムの1Nトルエン溶液94.4cm³ (0.0944モル)を、-60℃で、トルエン230cm³中、1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンタンカルボニトリル13.3g (0.059モル)の溶液に添加する。その後、その混合物の温度を室温に上げ、そして次に反応を、その反応混合物にメタノール50cm³及び次に3Nの塩酸230cm³を添加することによって停止せしめる。その混合物をジクロロメタンにより抽出し、有機抽出物を水により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、そして濾液を蒸発する。続いて、得られた残渣をジソプロピルエーテルにより取り、いくらかの不溶性物質を濾過により除去し、溶媒を蒸発し、そして残渣をヘキサン中で結晶化する。M.p. 69-70℃。収率=7.1g=53%。

IR: ν CO=1714/cm³。

NMR (CDCl₃): 1.4-3 (M, 8H); 3.7 (s, 3H); 6.9 (s, 1H); 6.9-7.6 (M, 4H); 9.4 (s, 1H)。

【0072】段階2: (E/Z)-3-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]-2-プロパンニトリル (C₁₇H₁₈N₂ -MW=250.33)。

その反応は、乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。ジエチルシアノメチルホスホネート5.3cm³ (0.033モル)を、20-25℃の温度で(氷浴中で冷却する)、テトラヒドロフラン40cm³中、油中60%懸濁液中、水素化ナトリウム1.4g (0.033モル+5%)の懸濁液に滴下する。その混合物を室温で1時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン40cm³に溶解された段階1の化合物7.5g (0.033モル)をそれに添加し、そしてその混合物をさらに1時間攪拌し、そして次に、2.5時間、還流するために加熱する。その反応混合物の冷却の後、氷冷却水をそれに添加し、その混合物をエチルエーテルにより抽出し、そのエーテル抽出物を水により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、その濾液を蒸発し、そして残渣をヘキサン中で結晶化する。

M.p. 57-59℃。収率=6g=73%。

NMR (CDCl₃): 1.5-2.5 (M, 8H); 3.7 (s, 3H); 4.95-5.1 (d, J=1*

C

%計算値: 78.39

%実測値: 78.30

【0075】例4: N¹-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N²-(2-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]エチル)ウレア(化合物番号4、式1: R₁=1-CH₃、R₂=R₃=R₄=R₅=H、R₆=2,6-ジイソプロピルフェニル、Z=位置3で-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p、n=0、p=1、R₇-R₈=-(CH₂)₄-)。

36

*6.5, J=1, 2, 1H); 6.6-7.7 (M, 6H)。

【0073】段階3: 3-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]プロピルアミン (C₁₇H₂₄N₂ -MW=250.33)

アンモニアにより前もって飽和されたエタノール70cm³に溶解された段階2の化合物2.50g (0.01モル)を、圧力下で及びRaneyニッケル2gの存在下で水素化する。70℃での5時間の加熱の後、その混合物を濾過し、そして濾液を蒸発乾燥せしめる。油状物の収率=2.1g=8.4%。

TLC (SiO₂-ジクロロメタン/メタノール、4:1)。

IR: ν NH₂=2360/cm³。

NMR (CDCl₃): 0.8-3 (M, 16H); 3.6 (s, 3H); 6.7 (s, 1H); 6.8-7.6 (M, 4H)。

【0074】段階4: N¹-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N²-(3-[1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル]プロピル)ウレア(化合物番号3)。

N,N-ジメチルホルムアミド30cm³中、段階3の化合物5.25g (0.02モル+5%)及び2,2,2-トリクロロ-N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)アセトアミド6.45g (0.02モル)の溶液を、炭酸カリウム8.3g (0.06モル)の存在下で30分間、110℃に加熱する。冷却の後、冷水200cm³を反応混合物に添加し、そして形成された沈殿物を取り出し、水により洗浄し、そして次に乾燥せしめる。その生成物をエタノール中で再結晶化する。

M.p. 194-196℃。収率=6.89g=75%。

IR: ν CO=1634/cm³。

NMR (DMSO-d₆): 1.1 (d, 12H); 1.5-2.2 (M, 12H); 2.7-3.4 (M, 4H); 3.25 (s, 1H); 3.7 (s, 3H); 5.75 (広い, 1H); 6.8-7.8 (M, 8H)。

%分析 (C₃₀H₄₁N₃O -MW=459.68):

	H	N
	8.99	9.14
	8.94	9.11

【0076】段階1: 1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンタンアセトニトリル (C₁₆H₁₈N₂ -MW=238.32)。

テトラヒドロフラン30cm³に溶解された1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンタンカルバルデヒド2.9g (0.0134モル)及び2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニドヒドrazid 5g (0.0166モル)を、室温で3時間攪拌する。その後、テトラ

37

ヒドロフランを完全に蒸発し、そしてシアン化カリウム 2.6 g (0.0402 mol) 及びメタノール 30 cm³ を残渣に添加する。その混合物を 4.5 時間、還流するために加熱し、そして次に冷却し、水を添加し、そしてその混合物をジクロロメタンにより抽出する。続いて、得られた有機抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、そして溶媒を蒸発する。それにより単離された粗生成物をジクロロメタン中、シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理により精製し、そして次に、適切な場合、溶出液としてヘキサン/酢酸エチルの 3:1 混合物を用いてフラッシュクロマトグラフィー処理により精製する。

油状物の収率=0.8 g=25%。

IR: ν CN=2250/cm。

NMR (CDCl₃): 1.5-2.7 (M, 8H); 2.8 (s, 2H); 3.7 (s, 3H); 6.8-8 (M, 5H)。

*

	C
%計算値:	78.16
%実測値:	77.85

【0079】例5: N¹-ベンジル-N²-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N²-(1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル)ウレア (化合物番号5、式1: R₁=1-CH₃, R₂=R₃=R₄=H, R₅=C₆H₅CH₂, R₆=2,6-ジイソプロピルフェニル, Z=位置3で-(CH₂)₄-C(R₇R₈)-(CH₂)₄-, n=p=0, R₇-R₈=(CH₂)₄-)。

【0080】段階1: N-(1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル)ベンズアミド (C₂₂H₂₄N₂O-MW=332.45)。

この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。ジエチルエーテル 70 cm³ に溶解された塩化ベンゾイル 9.8 g (0.07 mol) を、エーテルの軽い還流を維持するために、ジエチルエーテル 70 cm³ 中、1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチルアミン 16 g (0.07 mol) 及びトリエチルアミン 7.08 g (0.07 mol) の溶液に滴下し、そして次に、その混合物を室温で 2 時間攪拌する。この後、形成された沈殿物を取り出し、エーテル溶液を水により洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、そしてエーテルを濾液から蒸発する。得られた残渣を冷ジイソプロピルエーテルにより洗浄することによって結晶化する。

M.p. 109-111°C。収率=87%。

TLC (SiO₂-ヘキサン/酢酸エチル, 2:1): R_f=0.45。

IR: ν NH=3340-3324/cm; ν CO=1640/cm。

【0081】段階2: N-ベンジル-N-(1-(1-

38

*【0077】段階2: 2-(1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル)エチルアミン (C₁₆H₂₂N-MW=242.36)。

例1の段階3の方法に正確に従っての水素化リチウムアルミニウムによる段階1の化合物の還元により調製される。

油状物の収率=74%。

【0078】段階3: N¹-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N²-(2-(1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチル)エチル)ウレア (化合物番号4)。

例1の条件下で段階2の化合物と 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネートとの組合により調製される。

M.p.=239-241°C (アセトン)。収率=25%。

IR: ν NH=3145, 3252/cm; ν CO=1647/cm。

%分析 (C₂₉H₃₉N₃O-MW=445.65):

	H	N
%計算値:	8.82	9.43
%実測値:	8.92	9.20

メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル)アミン (C₂₂H₂₆N₂-MW=318.46)。

この反応は乾燥窒素雰囲気下で行なわれる。ジエチルエーテル及びテトラヒドロフランの 1:1 混合物 250 cm³ に溶解された段階1の化合物 20.2 g (0.060 mol) を、エーテルの軽い還流を維持するために、ジエチルエーテル 125 cm³ に懸濁された水素化リチウムアルミニウム 4.6 g (0.0607 mol) に滴下する。

その混合物を 42 時間、還流するために加熱する。還流下で 8 時間の加熱の後、エーテルをテトラヒドロフランにより交換する。加熱の完結後、その混合物を 20°C に冷却し、そして十分な量の希釈剤水酸化ナトリウム水溶液をそれに添加し、リチウム/アルミニウム錯体を破壊する。形成された沈殿物を取り出し、そしてエーテルにより洗浄し、これを濾液と共に組合し、そして溶媒をその濾液から完全に蒸発する。

油状物の収率=75%。

TLC (SiO₂-ヘキサン/酢酸エチル, 1:1): R_f=0.40。

NMR (CDCl₃): 1.2 (広い, 1H); 1.5-2.2 (M, 8H); 2.8 (s, 2H); 3.6 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 6.8-7.7 (M, 10H)。

【0082】段階3: N¹-ベンジル-N²-(2,6-ジイソプロピルフェニル)-N¹-(1-(1-メチル-3-インドリル)シクロペンチルメチル)ウレア (化合物番号5)。

例1の段階4に記載される方法に正確に従って段階2の化合物及び 2,6-ジイソプロピルフェニルイソシアネ

39

40

ートから調製される。

M.p. 101-103℃ (ジイソプロピルエーテル)。収率=66%。

TLC (SiO₂ -ヘキサン/酢酸エチル、2:1):

R_f = 0.70。

NMR (CDCl₃): 0.9-1.2 (M, 12*

*H); 1.5-2.3 (M, 8H); 2.8 (hept., 2H); 3.7 (s, 3H); 3.9 (s, 2H); 3.95 (s, 2H); 5.4 (広い, 1H); 6.8 (s, 1H); 7-7.9 (M, 12H)。

%分析 (C₃₅H₄₃N₃O-MW=521.75)。

	C	H	N
%計算値:	80.57	8.31	8.05
%実測値:	80.71	8.43	7.99

【0083】例6: 例1~5の適切な方法を用いて、一般式1 (式中、R₂=R₄=R₆=H、Z=位置3で-(CH₂)_n-C(R₇R₈)-(CH₂)_p-、及びn=p=0である)の化合物(下記表1及び2を参照のこと)を調製した。

下記表1~4に使用される略語の意味は次の通りである: Me=CH₃ -, iPr=(CH₃)₂CH-, Et=CH₃CH₂ -, allyl=CH₂=CH-CH

10 -, n-Bu=n-C₄H₉ -, DMAE=(CH₃)₂N-CH₂CH₂ -, 4F-Bn=4F-C₆H₄CH₂ -, pyrIm=ピリミジニル、MeO=C₆H₅O-, iPrO=(CH₃)₂CHO、pyr=ピリジル。

【0084】

【表1】


表 1

化合物 番 号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	M.p. °C
6	1-Me	H		C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -	214-216
7	H	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	H H	160-162
8	1-Me	H		2,4-F ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	226-228
9	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	iPr H	155-157
10	1-Me	H		C(Me) ₃	-(CH ₂) ₄ -	214-216
11	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Me H	207-209
12	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	83-86
13	1-Et	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	166-168
14	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Et H	159-161
15	1-Me	S-Me		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	188-190
16	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -	187-189
17	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Et Et	183-184
18	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	Me Me	172-174
19	1-iPr	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	168-170
20	1-allyl	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	131-133
21	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅ H	168-170
22	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	allyl allyl	121-123
23	1-C ₆ H ₅	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -	121-123
24	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₃ -	201-203
25	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n-Bu n-Bu	93-96
26	1-Me	H		2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	allyl H	148-150

【0085】

【表2】

表 2 (表1の続き)

化合物 番 号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	M. p. °C
27	1-n-C ₇ H ₁₅	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		74-80
28	1-n-C ₄ H ₉	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		128-130
29	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n-C ₄ H ₉	H	143-145
30	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	n-C ₇ H ₁₅	H	120-122
31	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	(CH ₃) ₃ CCH ₂	H	145-160
32	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	158-160
33	1-Me	H	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		199-201
34	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₆ -		182-184
35	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₄ -		197-201
36	1-Me	H	2,6-Et ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		171-173
37	1-DMAE	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		132-136
38	1-(4F-Bn)	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		68-74
39	1-Me	H	2,4,6-MeO ₃ C ₆ H ₂	-(CH ₂) ₄ -		176-178
40	1-Me	H	4,6-MeO ₂ -5-pyrim	-(CH ₂) ₄ -		220-222
41	1-Me	5-MeO	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		157-160
42	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	DMAE	H	172-173
43	1-Me	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃		H	148-150
44	1-Me	H	2,6-iPrO ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		145-147
45	1-(3-pyr-CH ₂)	H	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	-(CH ₂) ₄ -		123-124

【0086】例7：例1～5の適切な方法を用いて一般 4-」の化合物（下記表3に列举される）を調製した。
 式1〔式中、R₁ = 1-Me、R₂ = R₃ = R₄ = H、 【0087】
 Z = 位置3で-(CH₂)_n、-C(R₇ R₈)-(CH 【表3】
 2))、-、n = p = 0、R₇ - R₈ = -(CH₂)

表 3

化合物 番 号	R ₅	R ₆	M. p. °C
46	C ₆ H ₅ CH ₂	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	185-187
47	C ₆ H ₅ CH ₂	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	200-202
48	C ₆ H ₅ CH ₂	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	134-136
49	CH ₃	2,6-iPr ₂ C ₆ H ₃	186-188

【0088】例8：例1～5の適切な方法を用いて、式1〔式中、 $R_1 = 1\text{-Me}$ 、 $R_3 = R_4 = R_5 = H$ 、 $R_6 = 2$ 、6-ジイソプロピルフェニル、 $Z = -(\text{CH}_2)_3 - \text{C}(\text{R}_7 \text{ R}_8) - (\text{CH}_2)_3 -$ 、 $n = p = *$ 〕

*0、 $R_7 - R_8 = -(\text{CH}_2)_4 -$ 〕の化合物（下記表4を参照のこと）を調製した。

【0089】

〔表4〕

表 4

化合物番号	R_2	Zの位置	M.p. °C
50	2-Me	3	211-213
51	2- C_6H_5	3	210-214
52	3-Me	2	206-208

【0090】例9：（-）- $\text{N}^1 - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - \text{N}^2 - [2 - (1\text{-メチル-3-インドリル}) \text{ヘキシル}] \text{ウレア}$ （化合物番号53、式1： $R_1 = 1\text{-CH}_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = H$ 、 $R_6 = 2$ 、6-ジイソプロピルフェニル、 $Z = \text{位置3での} -(\text{CH}_2)_3 - \text{C}(\text{R}_7 \text{ R}_8) - (\text{CH}_2)_3 -$ 、 $n = p = 0$ 、 $R_7 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ 、 $R_8 = H$ -左旋性鏡像異性体）。

【0091】段階1：（-）-2-（1-メチル-3-インドリル）ヘキシルアミン（-）-マンデレート（ $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ -MW=382.50）。

例1の条件下で調製された2-（1-メチル-3-インドリル）ヘキシルアミン24g（0.104モル）及び（R）-（-）-マンデル酸15.8g（0.104モル）を、エーテル600cm³に溶解し；20℃で3時間の攪拌の後、形成された固形物を取り出し、そして乾燥せしめる（m.p.92-100℃、量=23.1g）。母液を、例10に記載されるようなその対応する右旋性鏡像異性体を調製するために保持する。上記で得られた固形物を、十分な量の酢酸エチルで連続的に2度、再結晶化し；それによって白色固形物が単離される。

M.p.115-116℃。収率=15.1%。

IR： $\nu \text{CO}_2 = 1635/\text{cm}$ 。

【0092】段階2：（-）-2-（1-メチル-3-インドリル）ヘキシルアミン（ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2$ -MW=230.35）。

段階1の化合物6.7g（0.0175モル）を、2Nの水酸化ナトリウム水溶液によりアルカリ化し；その混合物をエーテルにより抽出し（ $2 \times 25\text{cm}^3$ ）、そのエーテル抽出物を水酸化ナトリウム上で乾燥せしめ、そして濾過し、そして次に、溶媒を蒸発し；無色の油状物を※

※単離する。

収率：96.8%。

鏡像異性体過剰性（e. e.）を、例1の段階4に記載される方法に従っての（s）-（-）- α -メチルベンジリソシアネートとの縮合生成物のHPLC分析により測定する：

e. e. = 98%。

$[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ （ $c = 3.5$ ； CH_2Cl_2 ）。

IR： $\nu \text{NH}_2 = 3369$ 及び $3297/\text{cm}$ 。

NMR（ CDCl_3 ）：0.5-2.2（M, 3H）；1-2（M, 6H）；1.1（s, 2H）；2.85（ps, 3H）；3.6（s, 3H）；6.7（s, 1H）；6.8-7.6（M, 4H）。

【0093】段階3：（-）- $\text{N}^1 - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - \text{N}^2 - [2 - (1\text{-メチル-3-インドリル}) \text{ヘキシル}] \text{ウレア}$ （化合物番号53）。ヘキサンをジイソプロピルエーテルにより交換することによって、例1の段階4に記載される方法により段階2の化合物から調製する。

M.p.138-142°（ジイソプロピルエーテル/酢酸エチル、3：1）。

収率=86.7%。

e. e. = 98%。

$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ （ $c = 3$ ； CHCl_3 ）。

IR： $\nu \text{NH} = 3383$ 及び $3279/\text{cm}$ 。

NMR（ CDCl_3 ）：0.5-2.2（M, 21H）；2.4-3.5（M, 5H）；3.55（s, 3H）；4（広い, 1H）；5.7（s, 1H）；6.4（s, 1H）；6.6-7.6（M, 7H）。

%分析（ $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}$ -MW=433.64）：

	C	H	N
%計算値：	77.55	9.06	9.69
%実測値：	77.86	9.22	9.67

【0094】例10：（+）- $\text{N}^1 - (2, 6\text{-ジイソプロピルフェニル}) - \text{N}^2 - [2 - (1\text{-メチル-3-}$

インドリル) ヘキシル] ウレア (化合物番号54、式1: $R_1 = 1-CH_3$ 、 $R_2 = R_3 = R_4 = H$ 、 $R_5 = 2, 6-ジイソプロピルフェニル$ 、 $Z = 位置3で-(CH_2)_p$ 、 $-C(R_7 R_8) - (CH_2)_q$ 、 $n = p = 0$ 、 $R_7 = n-C_4H_9$ 、 $-$ 、 $R_8 = H$ - 右旋性鏡像異性体)

【0095】段階1: (+) - 2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシルアミン (+) - マンデレート ($C_{23}H_{30}N_2O_3$ - MW = 382.50)。

例9の段階1で得られた母液を、同じ例の段階2に記載される方法に従ってアルカリ化し;その後、この方法に従って単離されたアミンを、例9の段階1に記載される方法に従って(s) - (+) - マンデル酸により塩化し;固形物を単離し、その固形物を、ジイソプロピルエーテル/酢酸エチルの7:3混合物及び次に酢酸エチル(予測される分離を得るために十分な量のエーテルが添加されている)により2度連続的に再結晶化する。白色固形物を単離する。

M.p. 112-114°C。収率=29.5%。

IR: $\nu CO_2 = 1635/cm$ 。

【0096】段階2: (+) - 2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシルアミン ($C_{18}H_{22}N_2$ - MW = 230.35)。

例9の段階2に記載される方法に従って段階1の化合物から調製される。無色の油状物を単離する。

収率=99.3%。

鏡像異性体過剰性(e. e.)を、例9の段階3に記載*

	C
%計算値:	77.55
%実測値:	77.53

【0098】一般式6 [式中、 $Z = 位置3で-(CH_2)_p$ 、 $-C(R_7 R_8) - (CH_2)_q$ 、 $n = p = 0$ 及び $R_2 = R_4 = R_7 = R_8 = H$] の中間体化合物

*される方法により得られた(s) - (-) - α -メチルベンジルイソシアネートとの縮合生成物のHPLC分析により測定する:e. e. = 99.6%。

$[\alpha]_D^{20} = +10.3^\circ$ ($c = 3.5$; CH_2Cl_2)。

IR: $\nu NH_2 = 3373$ 及び $3297/cm$ 。

NMR ($CDCl_3$): 0.6-1 (M, 3H); 1-2 (M, 6H); 1.4 (s, 2H); 2.9 (ps, 3H); 3.6 (s, 3H); 6.75 (s, 1H); 6.8-7.7 (m, 4H)。

【0097】段階3: (+) - N^1 - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) - N^2 - [2 - (1-メチル-3-インドリル) ヘキシル] ウレア (化合物番号54)。

ヘキサンの代わりにジイソプロピルエーテルを用いて、例1の段階4に記載される方法により段階2の化合物から調製される。白色固形物を単離する。

M.p. 132-140°C (ジイソプロピルエーテル/酢酸エチル、3:1)。

e. e. = 99.6%。

20 $[\alpha]_D^{20} = +23.6^\circ$ ($c = 3$; $CHCl_3$)。

IR: $\nu NH = 3383$ 及び $3278/cm$; $\nu CO = 1644/cm$ 。

NMR ($CDCl_3$): 0.5-2.2 (M, 21H); 2.4-3.5 (M, 5H); 3.55 (s, 3H); 4 (広い, 1H); 5.7 (s, 1H); 6.4 (s, 1H); 6.6-7.6 (M, 7H)。

%分析 ($C_{28}H_{38}N_2O$ - MW = 433.64):

	H	N
	9.06	9.69
	9.10	9.82

(表5):

【表5】

表 5

化合物 番号	R ₁	R ₂	M.p. °C B.p. /mm
55	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	89-90
56	1-Et	H	油 状
57	1-Me	5-Me	油 状
58	1-IPr	H	59-61
59	1-allyl	H	145-150/0.2
60	1-C ₆ H ₅	H	油 状
61	1-n-C ₇ H ₁₅	H	油 状
62	1-n-C ₈ H ₉	H	油 状
63	1-DMAE	H	油 状
64	1-(4F-Bn)	H	94-96
65	1-Me	5-MeO	104-106
66	1-(3-pyr-CH ₂)	H	88-90

【0099】例12：一般式6（式中、Z=位置3で-
 (CH₂)_p-C(R₇ R₈)-(CH₂)_p-, n=
 p=0及びR₂=R₄=H)の中間体化合物（表6及び
 表7）：
 【表6】

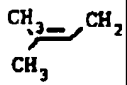
表 6

化合物 番 号	R ₁	R ₂	R ₇	R ₈	M.p. °C
67	1-Me	H	iPr	H	80-81
68	1-Me	H	Me	H	61-64
69	1-CH ₂ C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		144-146
70	1-Et	H	-(CH ₂) ₄ -		76-78
71	1-Me	H	Et	H	油 状
72	1-Me	5-Me	-(CH ₂) ₄ -		非晶質
73	1-Me	H	-(CH ₂) ₅ -		128-130
74	1-Me	H	Et	Et	58-60
75	1-Me	H	Me	Me	44-46
76	1-iPr	H	-(CH ₂) ₄ -		69-71
77	1-allyl	H	-(CH ₂) ₄ -		58-60
78	1-Me	H	allyl	allyl	76-79
79	1-C ₆ H ₅	H	-(CH ₂) ₄ -		油 状
80	1-Me	H	-(CH ₂) ₃ -		98-100
81	1-Me	H	n.C ₄ H ₉	n.C ₄ H ₉	73-75
82	1-Me	H	allyl	H	60-62
83	1-n-C ₇ H ₁₅	H	-(CH ₂) ₄ -		油 状
84	1-n-C ₄ H ₉	H	-(CH ₂) ₄ -		油 状
85	1-Me	H	n.C ₄ H ₉	H	63-66
86	1-Me	H	n.C ₇ H ₁₅	H	43-45
87	1-Me	H	-(CH ₂) ₆ -		99-101

[0100]

[表7]

表 7 (表6の続き)

化合物 番 号	R ₁	R ₂	R ₇	R ₈	M.p. °C
88	1-Me	H	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		178-180
89	1-DMAE	H	-(CH ₂) ₄ -		56-58
90	1-(4F-Bn)	H	-(CH ₂) ₄ -		79-81
91	1-Me	5-MeO	-(CH ₂) ₄ -		100-101
92	1-Me	H	DMAE	H	油 状
93	1-Me	H		H	油 状
94	1-(3-pyr-CH ₂)	H	-(CH ₂) ₄ -		130-132

【0101】例13: 一般式6 (式中、Z = - (C * - (CH₂)₄-) の中間体化合物 (表8) :
 H₂)_n - C (R₇ R₈) - (CH₂)_p -, n=p= [表8]
 0、R₁ = 1-Me、R₃ = R₄ = H及びR₇ - R₈ = *

表 8

化合物 番 号	R ₂	Z の 位 置	M.p. °C
95	2-Me	3	非晶質性
96	2-C ₆ H ₅	3	150-152
97	3-Me	2	135-137

【0102】例14: 一般式5 (式中、Z = - (C - (CH₂)₄-) の中間体化合物 (表9) :
 H₂)_n - C (R₇ R₈) - (CH₂)_p -, n=p= [表9]
 0、R₁ = 1-Me、R₃ = R₄ = H及びR₇ - R₈ =

表 9

化合物 番 号	R ₂	Z の 位 置	M.p. °C	νNH ₂ (cm ⁻¹)
98	2-Me	3	非晶質性	3370
99	2-C ₆ H ₅	3	150-152	3380
100	3-Me	2	135-137	3377

【0103】例15：一般式5〔式中、Z=位置3で- * 0〕：
 $(\text{CH}_2)_p - \text{C}(\text{R}_1, \text{R}_2) - (\text{CH}_2)_q -$ 、 $n =$ 【表10】
 $p = 0$ 及び $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ の中間体化合物 (表1*)

表 10

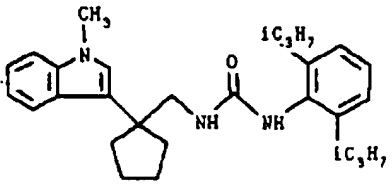
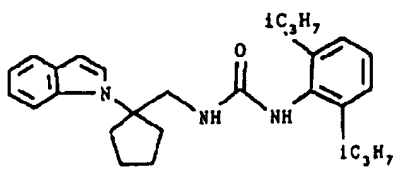
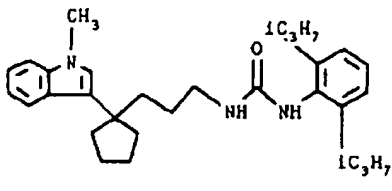
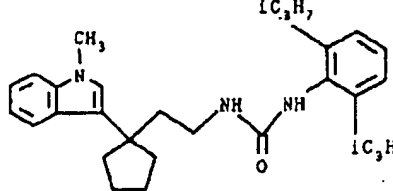
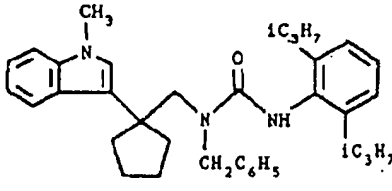
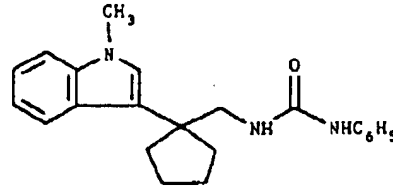
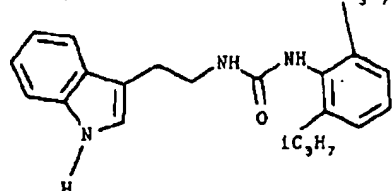
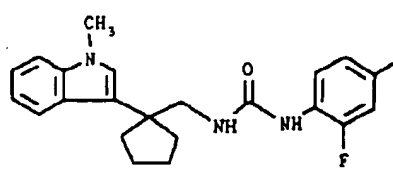
化合物 番 号	R_1	R_2	R_7	R_8	M. p. °C	$\nu\text{NH}_2(\text{cm}^{-1})$
101	1-Me	H	iPr	H	油 状	3380, 3300
102	1-Me	H	Me	H	油 状	3380
103	1- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3360
104	1-Et	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3374
105	1-Me	H	Et	H	油 状	3380
106	1-Me	5-Me	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3370
107	1-Me	H	$-(\text{CH}_2)_5-$		油 状	3376
108	1-Me	H	Et	Et	油 状	3286
109	1-Me	H	Me	Me	油 状	3380, 3300
110	1-iPr	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3377
111	1-allyl	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3360
112	1-Me	H	allyl allyl		油 状	3390
113	1- C_6H_5	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		油 状	3360
114	1-Me	H	$-(\text{CH}_2)_3-$		油 状	3380

化合物番号1~54の構造式 (表11~17) :

【表11】

57

58

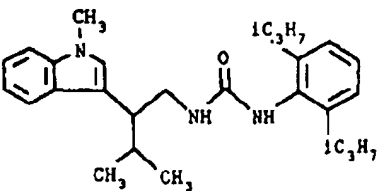
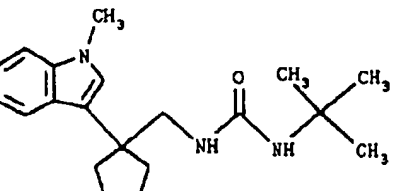
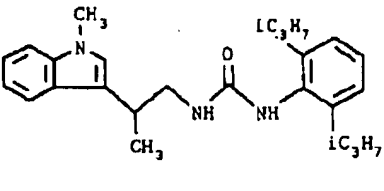
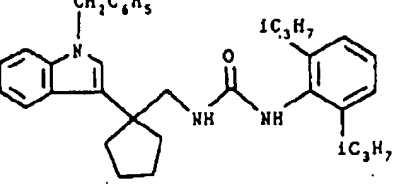
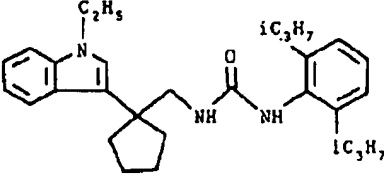
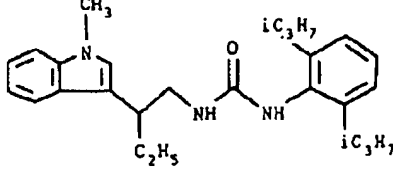
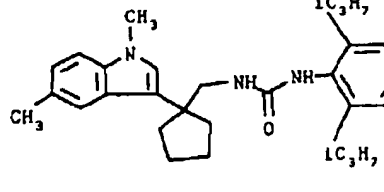
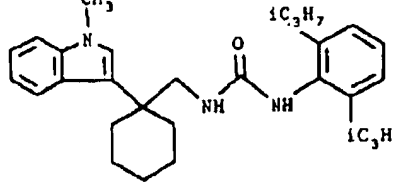
 <p>化合物番号 1</p>	 <p>化合物番号 2</p>
 <p>化合物番号 3</p>	 <p>化合物番号 4</p>
 <p>化合物番号 5</p>	 <p>化合物番号 6</p>
 <p>化合物番号 7</p>	 <p>化合物番号 8</p>

[0104]

40 【表12】

59

60

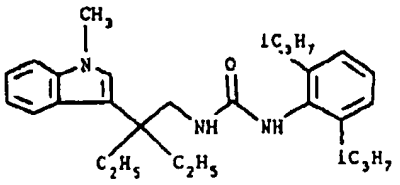
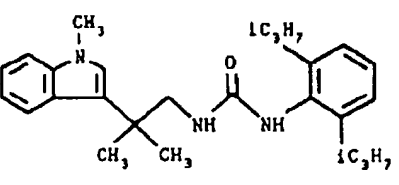
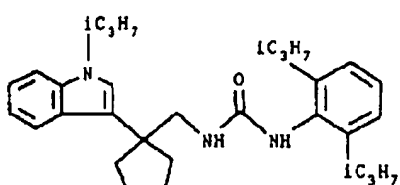
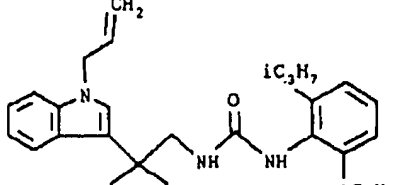
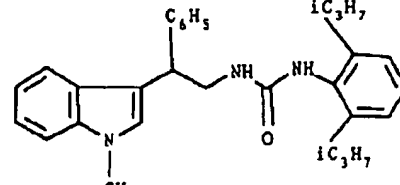
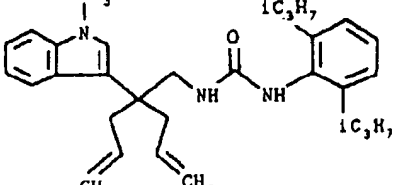
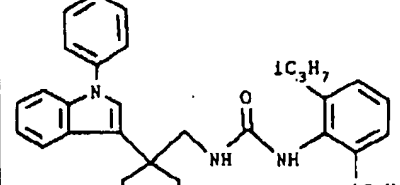
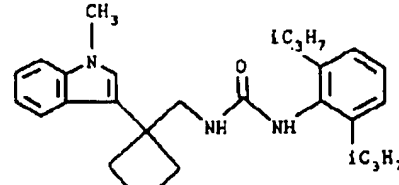
 <p>化合物番号 9</p>	 <p>化合物番号 10</p>
 <p>化合物番号 11</p>	 <p>化合物番号 12</p>
 <p>化合物番号 13</p>	 <p>化合物番号 14</p>
 <p>化合物番号 15</p>	 <p>化合物番号 16</p>

[0105]

40 【表13】

61

62

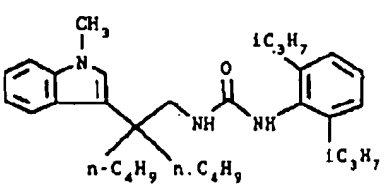
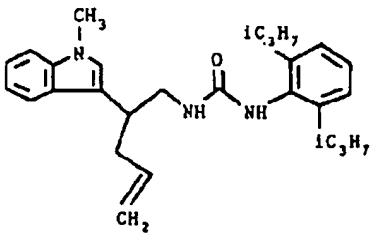
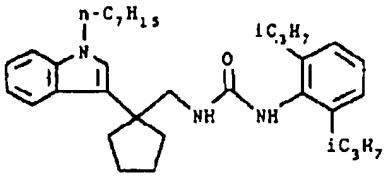
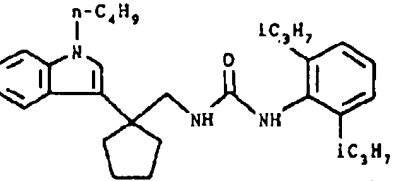
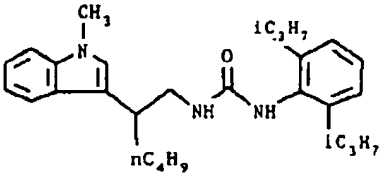
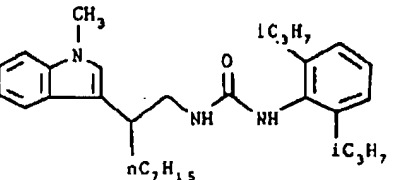
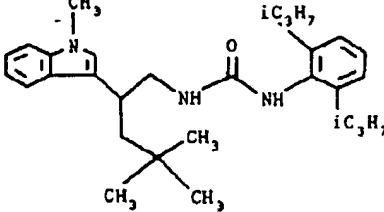
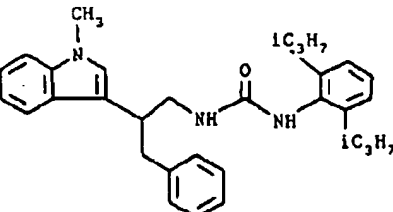
 <p>化合物番号17</p>	 <p>化合物番号18</p>
 <p>化合物番号19</p>	 <p>化合物番号20</p>
 <p>化合物番号21</p>	 <p>化合物番号22</p>
 <p>化合物番号23</p>	 <p>化合物番号24</p>

[0106]

40 [表14]

63

64

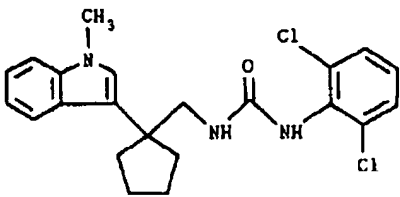
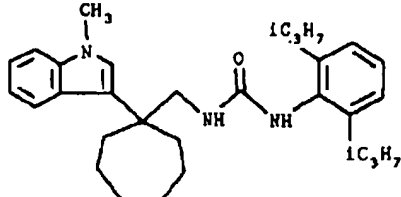
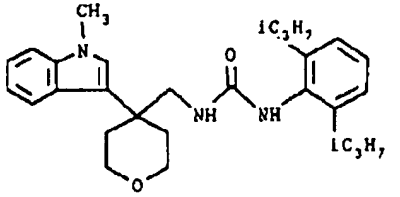
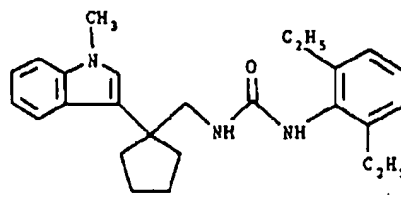
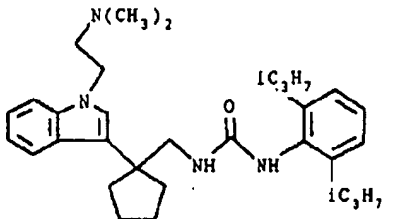
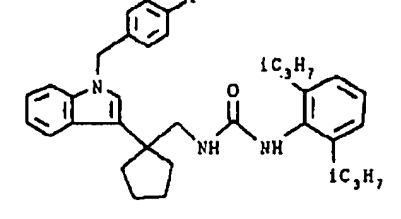
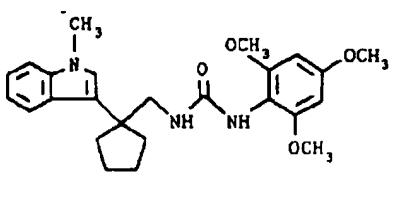
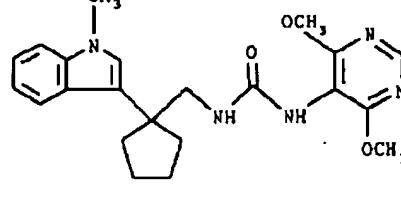
 <p>化合物番号25</p>	 <p>化合物番号26</p>
 <p>化合物番号27</p>	 <p>化合物番号28</p>
 <p>化合物番号29</p>	 <p>化合物番号30</p>
 <p>化合物番号31</p>	 <p>化合物番号32</p>

【0107】

40 【表15】

65

66

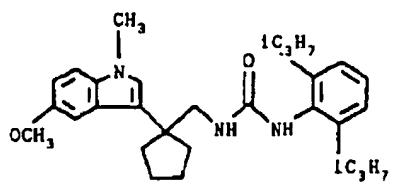
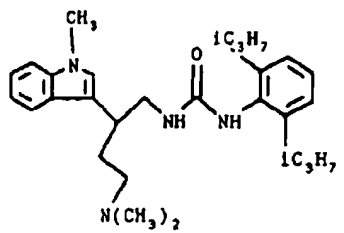
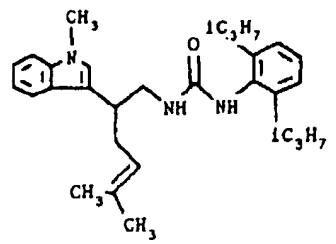
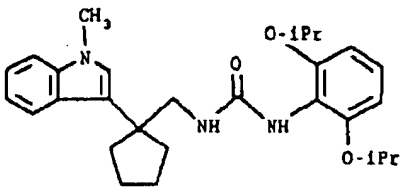
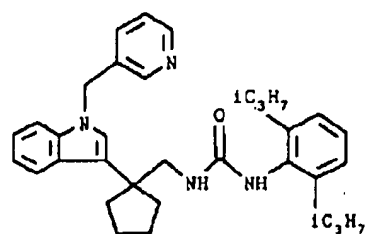
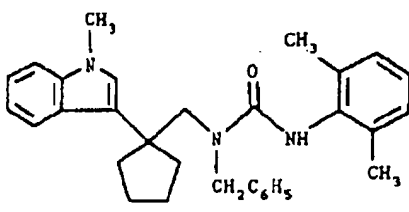
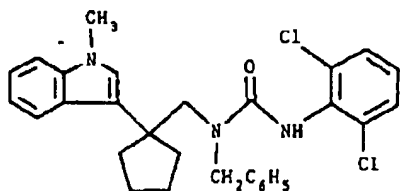
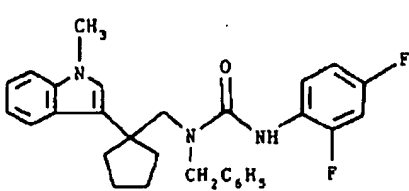
 <p>化合物番号33</p>	 <p>化合物番号34</p>
 <p>化合物番号35</p>	 <p>化合物番号36</p>
 <p>化合物番号37</p>	 <p>化合物番号38</p>
 <p>化合物番号39</p>	 <p>化合物番号40</p>

[0108]

40 【表16】

67

68

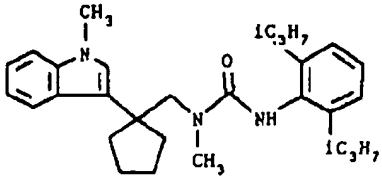
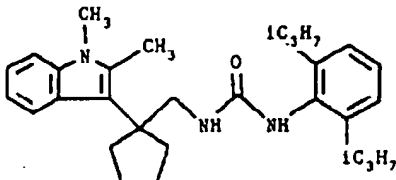
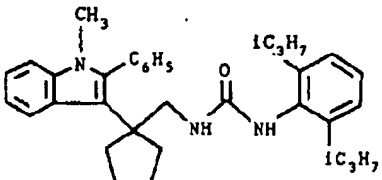
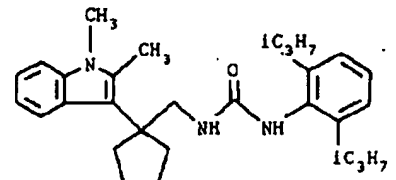
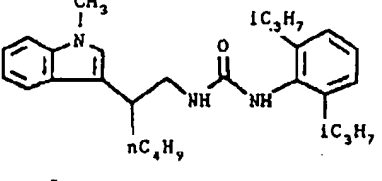
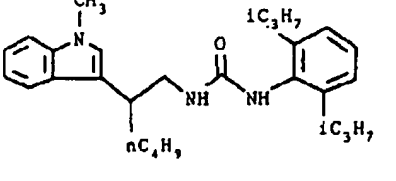
 <p>化合物番号41</p>	 <p>化合物番号42</p>
 <p>化合物番号43</p>	 <p>化合物番号44</p>
 <p>化合物番号45</p>	 <p>化合物番号46</p>
 <p>化合物番号47</p>	 <p>化合物番号48</p>

[0109]

40 【表17】

69

70

 <p>化合物番号49</p>	 <p>化合物番号50</p>
 <p>化合物番号51</p>	 <p>化合物番号52</p>
 <p>(-) 異性体 化合物番号53</p>	 <p>(+) 異性体 化合物番号54</p>

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06	2 0 9	8829-4C		
405/04	2 0 9	8829-4C		
(72)発明者 ロペール ベルマン フランス国, 69003 リヨン, リユ サン マキシマン, 49		(72)発明者 ジャツク ドウスルブリ フランス国, 01700 ネイロン, シユマン ドウ セルムナ, 83		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.